

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

# **Prädiktive Faktoren für das Auftreten eines neuen persistierenden Linksschenkelblocks nach transfemoraler Implantation einer ballonexpandierbaren Aortenklappenprothese**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Alexander Egger  
aus  
Memmingen

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Julinda Mehilli
Mitberichterstatter:	PD Dr. Matthias Angstwurm PD Dr. Johannes Rieber Prof. Dr. Calin Vicol
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. David Jochheim
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	14.02.2019

## Gliederung

<b>1. Hintergrund .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1 Prävalenz und Formen der Aortenklappenstenose .....</b>	<b>6</b>
<b>1.2 Mortalität und Symptomatik .....</b>	<b>7</b>
<b>1.3 Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose .....</b>	<b>8</b>
<b>1.3.1 Medikamentöse Therapie .....</b>	<b>8</b>
<b>1.3.2 Ballonvalvuloplastie .....</b>	<b>9</b>
<b>1.3.3 Operativer Klappenersatz .....</b>	<b>10</b>
<b>1.4 Kathetergestützter perkutaner Aortenklappenersatz (TAVI) .....</b>	<b>15</b>
<b>1.4.1 Durchführung und Planung .....</b>	<b>15</b>
<b>1.4.2 Historie .....</b>	<b>16</b>
<b>1.4.3 Indikationen .....</b>	<b>19</b>
<b>1.4.4 Kontraindikationen .....</b>	<b>20</b>
<b>1.4.5 Patientenkollektiv .....</b>	<b>22</b>
<b>1.4.6 Periprozedurale Komplikationen .....</b>	<b>22</b>
- Para- und transvalvuläre Protheseninsuffizienz .....	22
- Gefäßkomplikationen und Blutungen .....	23
- Neurologische Komplikationen.....	24
- Notwendigkeit einer herzchirurgischen Konversion .....	25
- Akutes Nierenversagen .....	26
- Neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen und Erregungsleitungsstörungen .....	26
- Linksschenkelblock.....	29
- AV-Block/ Schrittmacherpflichtigkeit.....	30
<b>1.5 Klappensysteme .....</b>	<b>33</b>
<b>1.5.1 Edwards SAPIEN .....</b>	<b>34</b>
<b>1.5.2 Medtronic CoreValve.....</b>	<b>35</b>
<b>1.5.3 Klappenvergleich .....</b>	<b>36</b>
<b>1.6 Vergleich TAVI vs. SAVR .....</b>	<b>39</b>
<b>2. Zielsetzung.....</b>	<b>42</b>
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>43</b>

<b>3.1</b>	<b>Studiendesign .....</b>	<b>43</b>
3.1.1	Patientenpopulation .....	43
3.1.2	Einschlusskriterien .....	44
3.1.3	Ausschlusskriterien .....	44
3.1.4	Endpunkte.....	45
<b>3.2</b>	<b>Patientennachsorge .....</b>	<b>46</b>
<b>3.3</b>	<b>Materialien .....</b>	<b>47</b>
3.3.1	EKG .....	47
3.3.2	CT.....	47
3.3.3	Verwendete Klappenprothese .....	47
<b>3.4</b>	<b>Definitionen .....</b>	<b>49</b>
3.4.1	EKG-spezifisch .....	49
3.4.2	Überleben/Mortalität.....	50
3.4.3	Weitere .....	50
<b>3.5</b>	<b>Statistik.....</b>	<b>52</b>
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>53</b>
4.1	Inzidenz von Rhythmusstörungen.....	53
4.2	Überlebensraten/ Mortalität.....	54
4.3	Prädiktorenanalyse .....	56
4.3.1	Klinische Charakteristika .....	56
4.3.2	EKG .....	57
4.3.3	CT.....	58
4.3.4	Echokardiographie .....	59
4.3.5	Kombination von EKG-, CT- und Echo-Daten.....	59
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>62</b>
5.1	Inzidenzen.....	62
5.2	Mortalitäts-/Überlebensraten .....	62
5.3	Prädiktoren .....	63
	- AV-Block I° vor TAVI .....	63
	- Implantationstiefe .....	64
	- Abstand des Anulus zu den Koronararterien .....	64
	- Area Cover Index/ Anulus Kalzifikationsgrad .....	64

- Rechtsschenkelblock .....	65
5.4 Limitationen.....	65
6. Zusammenfassung .....	66
7. Verzeichnisse .....	67
7.1 Abkürzungsverzeichnis.....	67
7.2 Abbildungsverzeichnis: .....	69
7.3 Literaturverzeichnis: .....	71
8. Danksagung .....	77

# 1. Hintergrund

## 1.1 Prävalenz und Formen der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AKS) ist das häufigste Herzklappenitium weltweit [1]. Mit einer Prävalenz von 2-8% bei über 65-jährigen [2-5] ist sie, nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit (KHK), die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung der westlichen Welt [1].

Ätiologisch unterscheidet man zwischen einer angeborenen und einer erworbenen Form der AKS. Während sich die angeborene Form meist bereits im frühen Kindes- bis jungen Erwachsenenalter manifestiert, wird die erworbene Form in der Regel erst im höheren Lebensalter symptomatisch. In den meisten Fällen ist sie die Folge progressiv-degenerativer Veränderungen, kann jedoch auch im Rahmen einer Endokarditis oder als Spätfolge eines rheumatischen Fiebers entstehen [6, 7]. Während lange Zeit das rheumatische Fieber als eine der häufigsten Ursachen für eine erworbene AKS galt, so ist mittlerweile die degenerative AKS als die häufigste Ursache anzusehen [6, 7].

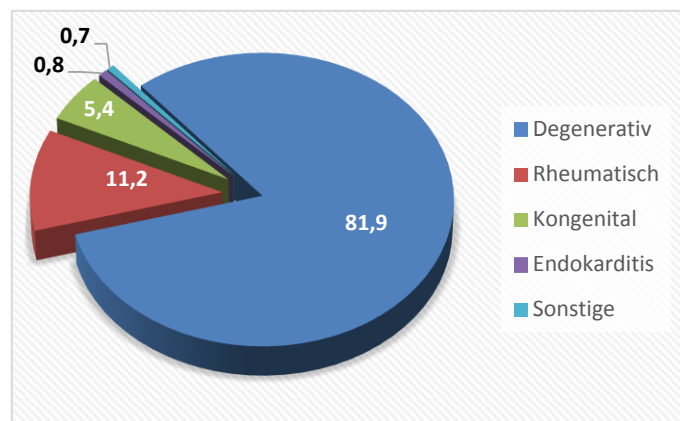
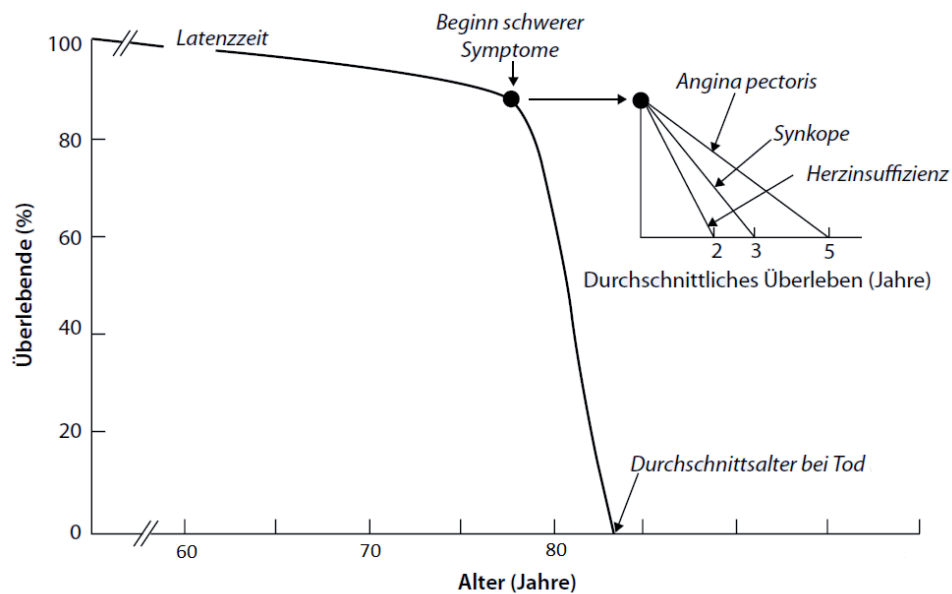


Abbildung 1 - Ätiologie der Aortenklappenstenose. Adaptiert nach [6]

Angesichts der steigenden Lebenserwartung und der derzeitigen Entwicklung im Rahmen des demographischen Wandels ist es sehr wahrscheinlich, dass die Inzidenz und Prävalenz der degenerativ verursachten Form zunehmend an Bedeutung gewinnen wird.

Aufgrund der meist langsamen, degenerativen Entstehung der AKS, bleibt die Erkrankung häufig über einen langen Zeitraum hinweg asymptomatisch und somit unerkannt. Nicht selten zeigen sich erst nach Jahren bis hin zu Jahrzehnten erste Symptome, wie etwa Belastungs-/Ruhedyspnoe, Schwindelgefühl, plötzliche Synkopen oder pectanginöse Beschwerden.

## 1.2 Mortalität und Symptomatik



*Abbildung 2 – Krankheitsverlauf bei Aortenklappenstenose mit durchschnittlicher Überlebenswahrscheinlichkeit nach Auftreten von Symptomen (Adaptiert nach [12] und modifiziert nach [44])*

Die hochgradige AKS ist, unbehandelt, mit einer mittleren Überlebensrate von 50% nach 2 Jahren und nur ca 12-20% nach 5 Jahren vergesellschaftet [8, 9]. Nach Auftreten erster Symptome sinkt die Lebenserwartung bereits drastisch. So konnte unter anderem gezeigt werden, dass das durchschnittliche Überleben nach Auftreten von Angina Pectoris-Beschwerden auf 3-5, bei Synkopen auf 3 und bei Zeichen einer Herzinsuffizienz sogar auf nur durchschnittlich 1,5-2 Jahre abfällt [10-12] (**siehe Abbildung 2**). Die allgemeine, mittlere Überlebenszeit nach Symptombeginn beträgt Studien zufolge etwa 2-3 Jahre.

Angesichts der hohen und in Zukunft vermutlich noch steigenden Inzidenz und Prävalenz in der Gesamtbevölkerung stellt die AKS auch gesellschafts- und gesundheitsökonomisch einen wichtigen Kostenpunkt im Gesundheitswesen dar. So fallen einer großen Metaanalyse zufolge über einen Zeitraum von 5 Jahren durchschnittlich 64 000 Dollar pro erkrankten Patienten an, unter anderem resultierend aus den Kosten für stationäre Krankenhausaufenthalte (49,7%), Arztkosten (16,5%), Betreuung durch ausgebildete Pflegekräfte (10,4%) sowie diverse weitere Angebote des Gesundheitswesens (23,4%). Die mittleren, jährlichen Kosten pro Patient pro überlebten Krankheitsjahr betragen ca. 35 000 Dollar im ersten sowie etwa 22 000-25 500 für jedes weitere Jahr [9].

## 1.3 Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose

Derzeit gibt es unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten der hochgradigen, symptomatischen AKS. Das therapeutische Vorgehen ist abhängig von verschiedenen Faktoren, wie etwa dem Alter, dem Vorhandensein von Komorbiditäten sowie insbesondere dem allgemeinen Operationsrisiko. Aktuell werden bei der Therapie der AKS vorwiegend drei verschiedene Therapieverfahren unterschieden: die medikamentös konservative Therapie, der chirurgische Klappenersatz (SAVR) sowie der minimal-invasive Aortenklappenersatz mittels kathetergestützter Implantation (TAVI) (vgl. **Abbildung 3**).

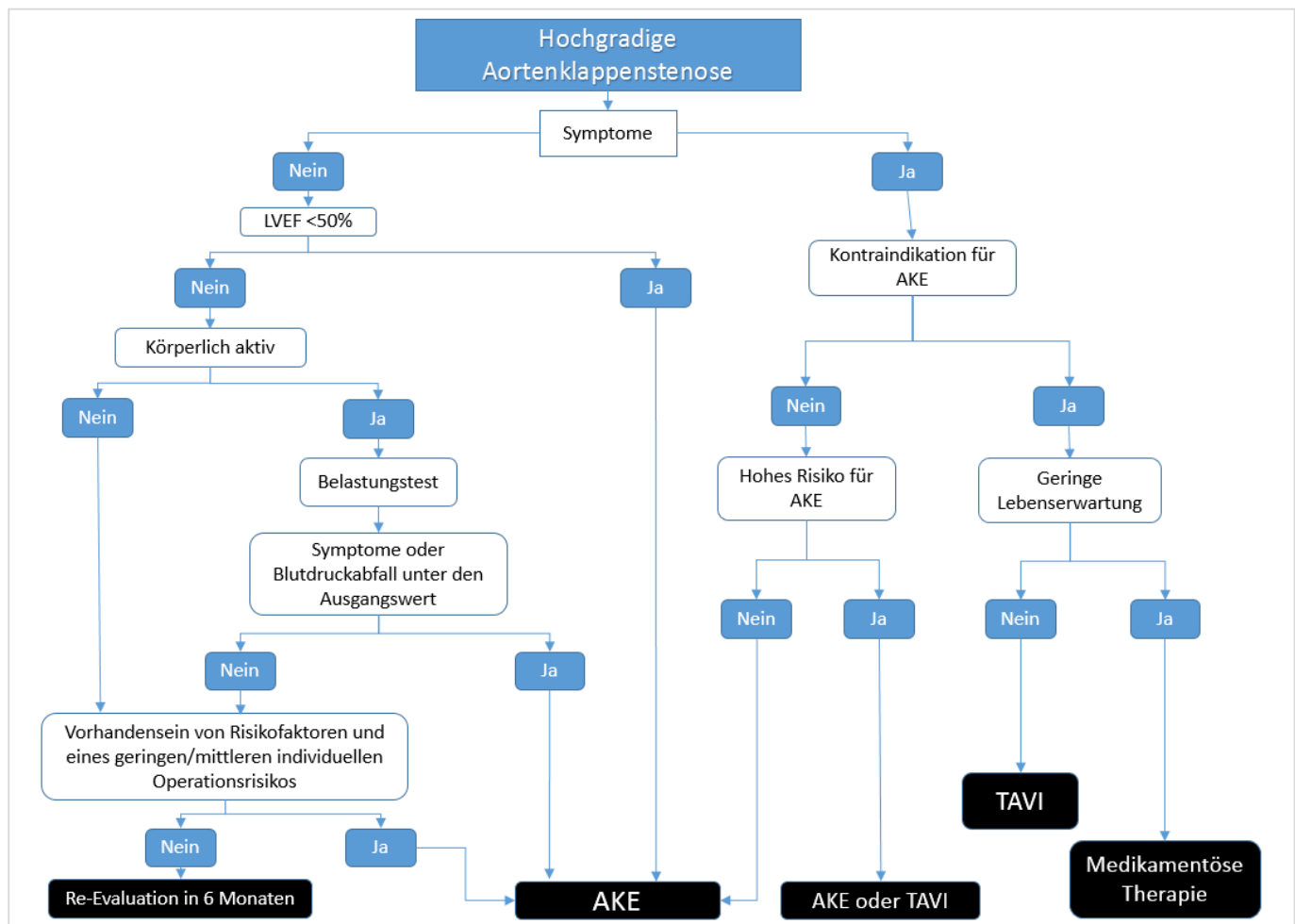


Abbildung 3 – Therapieempfehlungen zur Behandlung der hochgradigen Aortenklappenstenose. Adaptiert nach [13, 44]

AKE = Aortenklappenersatz; TAVI = kathetergestützte Aortenklappenimplantation

### 1.3.1 Medikamentöse Therapie

Derzeit spielt die medikamentöse Behandlung der hochgradigen AKS nur eine untergeordnete Rolle. Die alleinige Medikamentengabe reicht nicht aus um die AKS mit kurativer Absicht effektiv zu behandeln und wird deshalb vor allem zur Symptomkontrolle



bei Patienten eingesetzt, die einem interventionellen Eingriff ablehnend gegenüberstehen oder aufgrund von Komorbiditäten oder eines zu hohen OP-Risikos als nicht operabel gelten.

Gemäß den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) von 2012 wird hierzu eine Herzinsuffizienzmedikation bei symptomatischen Patienten empfohlen, die nicht für den chirurgischen oder kathetergestützten Aortenklappenersatz geeignet sind, bzw. die noch auf ihre Therapie mittels Klappenersatz warten. Des Weiteren sollte, aufgrund der engen Assoziation mit der Arteriosklerose, streng auf die Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren geachtet werden [13]. Hierzu wird neben einer Herzinsuffizienztherapie eine intensivisierte Statin-Gabe diskutiert. Während einige Studien einen positiven Effekt der Statin-Gabe auf den Krankheitsverlauf feststellten [14, 15], so wurde dies wiederum durch die Ergebnisse anderer Forschungsarbeiten in Frage gestellt [16, 17], so dass der aktuelle Stellenwert der Statine in der Behandlung der symptomatischen AKS bisweilen unklar ist.

### **1.3.2 Ballonvalvuloplastie**

Bei der Ballonvalvuloplastie handelt es sich um ein invasives Verfahren zur kontrollierten Sprengung der sklerosierten Herzklappe mittels eines entfaltbaren Ballons. Zu diesem Zweck wird über einen transfemorale Zugang ein dünner Draht über das Gefäßsystem bis hin zur stenosierte Aortenklappe vorgeschoben und durch die Engstelle hindurch manövriert. Anschließend wird ein entfaltbarer Ballon entlang des Drahtes bis zur Klappenengstelle geführt und mit hohem Druck aufgepumpt, wodurch die sklerosierten Klappen Segel aufgedehnt werden.

Durch die Aufsprengung der sklerosierten Klappe kommt es sowohl zu einer Reduktion des transvalvulären Druckgradienten über der Aortenklappe, als auch zu einer vergrößerten Klappenöffnungsfläche (KÖF) und begleitend zu einer konsekutiv gesteigerten linksventrikulären Auswurfleistung. Leider zeigte sich in mehreren Studien, dass dieser positive Effekt nur von begrenzter Dauer ist. Bereits 6-9 Monate nach durchgeführter Valvuloplastie weisen ca. 52-76% der Patienten Anzeichen einer Restenose auf [18-23]. Bei durchschnittlich 20-25% der Patienten treten zudem peri- oder postprozedural innerhalb der ersten 24 Stunden Komplikationen - vor allem operativ zu versorgende Gefäßverletzungen (6,7-11%), Blutungen (13%), Embolien (2,2%), Schlaganfälle (2,1-3,1%), Rhythmusstörungen (8-10%), persistierender Schenkelblock (5%), AV-Block (4%), Notwendigkeit der Implantation eines permanenten Schrittmachers (0,9%), Myokardinfarkte (0,2-1%) oder Ventrikelperforationen mit Herzbeuteltamponade (1,2-1,8%) - auf [24-28]. Auch die Überlebensrate zeigte mit 55-65% nach 1 Jahr, ca. 26-37% nach 2 Jahren und ca. 19-25% nach 3 Jahren keinen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur unbehandelten AKS. [29-31]

Angesichts der hohen Restenoserate sowie der im Vergleich zur unbehandelten, hochgradigen AKS ähnlich hohen Mortalität spielt die Ballonvalvuloplastie heute in der Therapie der hochgradigen AKS nur eine untergeordnete Rolle. Den Leitlinien der ESC/EACTS folgend sollte der Einsatz der Ballonvalvuloplastie jedoch als palliative Vorgehensweise bei Patienten, für die sowohl ein operativer als auch ein kathetergestützter Klappenersatz nicht in Frage kommt, sowie als Bridging bei hämodynamisch instabilen Patienten mit hohem operativem Risiko, die noch auf einen Klappenersatz warten (Empfehlungs- und Evidenzgrad IIb C), in Erwägung gezogen werden [13].

### 1.3.3 Operativer Klappenersatz

Im September 1952 gelang es Charles Hufnagel erstmals eine von ihm entwickelte künstliche Herzklappe am lebenden Patienten erfolgreich in die Aorta descendens zu implantieren [32]. Während damals die Operation noch ohne Herz-Lungen-Maschine, sprich „off-pump“, durchgeführt wurde und entsprechend hohe Mortalitätsraten aufwies, entwickelte sich die Herzchirurgie in den darauffolgenden Jahren rasant weiter. Mit Einführung technischer Errungenschaften, wie etwa der Herz-Lungen-Maschine, dem Einsatz kardiopleger Lösungen zur Stilllegung des Herzens mit damit einhergehender Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs um etwa 90%, der Absenkung der Körpertemperatur während der OP zur Senkung des myokardialen Metabolismus sowie der stetigen Weiter- und Neuentwicklung verschiedener Klappenarten und -modelle, konnte die peri- und postoperative Mortalitätsrate deutlich gesenkt und das Verfahren weiter etabliert werden. Einen wesentlichen Pionierbeitrag hierfür leisteten unter anderem auch Dwight Harken, Albert Starr und Miles Edwards, denen es 1960 erstmals gelang einen kompletten Klappenersatz am Herzen erfolgreich durchzuführen [32].

Heutzutage stellt der operative Klappenersatz den Goldstandard in der Therapie der

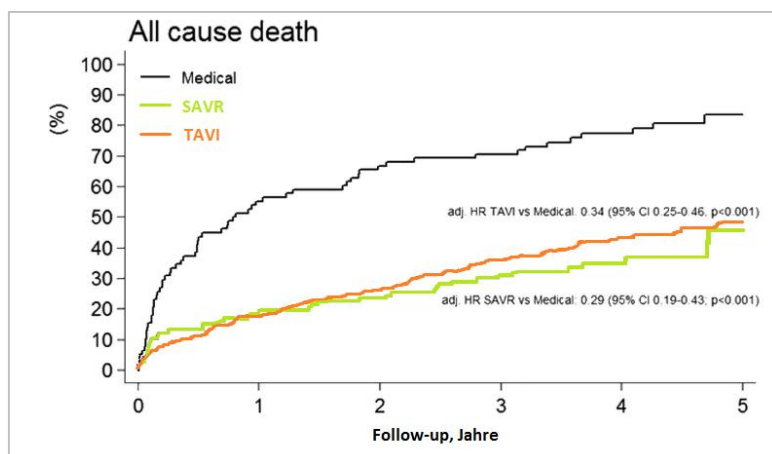


Abbildung 4 – Mortalität in Abhängigkeit der Therapie.  
Adaptiert nach [41]

hochgradigen, symptomatischen AKS dar. Mit einer perioperativen Mortalitätsrate von 3,1-4,3% [6, 33-35] und einer durchschnittlichen Überlebensrate von 89-94% nach 1, 85-91% nach 2 und ca. 86% nach 5 Jahren sowie Langzeitergebnisse von 64-77% nach 10 respektive 21-54%

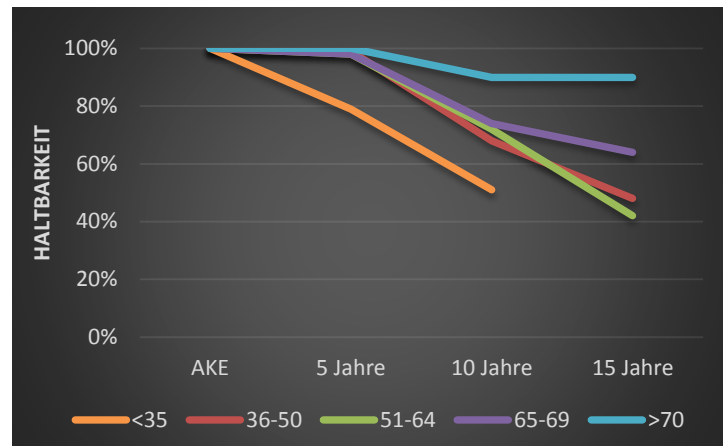
nach 15 Jahren [35-39], zeigt sich eine deutliche Überlegenheit im Vergleich zu anderen Therapieverfahren wie etwa der medikamentösen Therapie oder der Ballonvalvuloplastie [40, 41] (**siehe Abbildung 4**).

Gemäß den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) ist, sofern keine Kontraindikation für ein operatives Vorgehen gegeben ist, bei Patienten mit hochgradiger, symptomatischer AKS sowie auch bei asymptomatischen Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion < 50% ohne erkennbare andere Ursache, rascher Progredienz der Stenose mit Verminderung der KÖF um mehr als 0,3 cm<sup>2</sup>/Jahr und/oder bei pathologischem Belastungstest der operative Klappenersatz indiziert [13]. Eine allgemeine Empfehlung zum operativen Klappenersatz bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AKS wird derzeit noch diskutiert.

Die Entscheidung zur operativen Intervention wird in der Regel innerhalb eines multidisziplinären Herz-Teams, idealerweise bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen, Anästhesisten und Radiologen, diskutiert und gestellt. Wichtige Hinweise auf die Ratsamkeit eines chirurgischen Vorgehens liefern hierbei diverse Risikoscores, wie z.B. der logistische EuroSCORE oder der STS-Score, welche anhand relevanter Patientendaten quantitativ das perioperative Mortalitätsrisiko bei einem chirurgischen Klappenersatz einzuschätzen versuchen. Jedoch konnten Studien zeigen, dass diese Scoringssysteme in ihrer Aussagekraft limitiert sind und etwa das tatsächliche Operationsrisiko zum Teil fälschlicherweise überschätzt wird [42, 43]. Die Risikostratifizierung sollte sich demnach nicht alleinig nach der Höhe dieser Scoring-Systeme richten, sondern auch andere, klinische Risikofaktoren, wie etwa das Alter, die Ejektionsfraktion, bereits früher erfolgte herzchirurgische Eingriffe sowie diverse Komorbiditäten berücksichtigen [35, 44]. Neben den diversen Risikofaktoren sind auch die möglichen Komplikationen eines chirurgischen Klappenersatzes zu berücksichtigen und gegen die potentiellen Vorteile abzuwägen. So treten statistisch innerhalb der ersten 30 Tage nach OP bei ca. 8-23% der chirurgisch versorgten Patienten schwere Blutungen auf, Embolien und Herzbeuteltamponade finden sich bei etwa 3%, Schlaganfälle bei 2%, sowie Myokardinfarkte bei 1% [6, 45, 46]. Doch auch auf lange Sicht ist mit Komplikationen zu rechnen. So finden sich nach 15 Jahren bei etwa 65% der Patienten klappenbezogene Komplikationen [39], die Rate an Thrombembolien steigt auf 10-18%, Endokarditiden finden sich bei durchschnittlich 7-15%, Blutungen je nach Klappentyp sogar bei 30-50% [37, 39].

Prinzipiell unterscheidet man zwischen zwei verschiedenen Klappenarten, mechanisch und biologisch, wobei innerhalb der jeweiligen Gruppe je nach Mechanik, Material und Implantationstechnik noch weitere Modelle unterschieden werden.

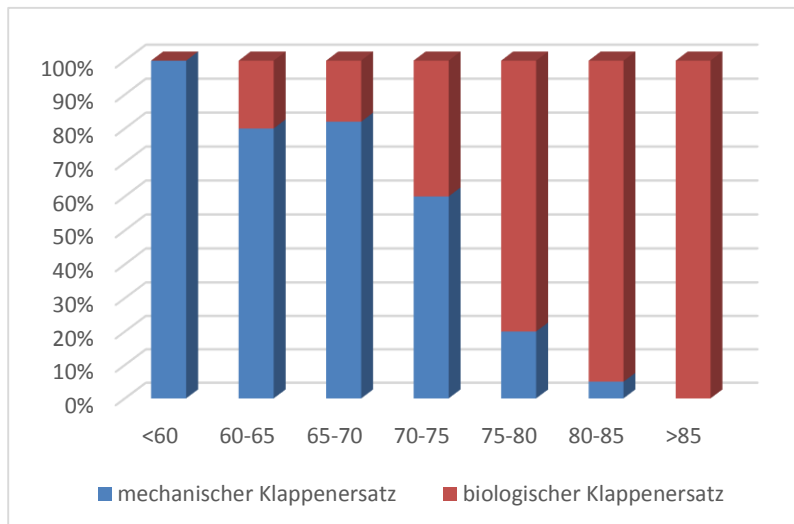
Während die mechanischen Klappenprothesen eine sehr lange Haltbarkeit von mehreren Jahrzehnten aufweisen können, ist die Lebenszeit biologischer Klappenprothesen meist deutlich auf durchschnittlich 10-15 Jahre begrenzt [38, 47]. Abhängig vom Alter des Patienten kann die Haltbarkeit biologischer Klappenprothesen jedoch deutlich variieren (**siehe Abb. 7**). Ursächlich hierfür ist vermutlich eine höhere



*Abbildung 7 - Haltbarkeit biologischer Klappenprothesen nach Patientenalter zum Zeitpunkt der Implantation. Adaptiert nach [47]*

hämodynamische Beanspruchung der Prothese bei jüngeren Patienten [47]. Die unterschiedliche Haltbarkeitsdauer biologischer und mechanischer Prothesen spiegelt sich auch in der Reoperationsrate nach Klappen-OP wieder. Während nach mechanischem Aortenklappenersatz ca. 5% der Patienten nach 10, bzw. 10% nach 15 Jahren, eine erneute Klappenimplantation benötigen, so sind nach biologischem Klappenersatz nach 10 Jahren in ca. 10%, sowie nach 15 Jahren in ca. 30% der Fälle ein erneuter chirurgischer Eingriff nötig [47]. Die aktuelle Leitlinie der American Heart Association/ American College of Cardiology (AHA/ACC) von 2014 empfiehlt unter anderem deswegen bei Patienten mit noch hoher Lebenserwartung, bzw. Patienten ≤ 60 Jahre, die Implantation einer mechanischen Klappe der einer biologischen vorzuziehen, sofern nicht der Wunsch des Patienten dagegenspricht oder andere Kontraindikationen für eine Antikoagulation vorliegen [48]. Denn im Gegensatz zum biologischen Klappenersatz ist bei mechanischen Prothesen, welche aufgrund der dem Blut ausgesetzten Metallflächen ein erhöhtes Thrombembolierisiko aufweisen, eine lebenslange Antikoagulation nötig.

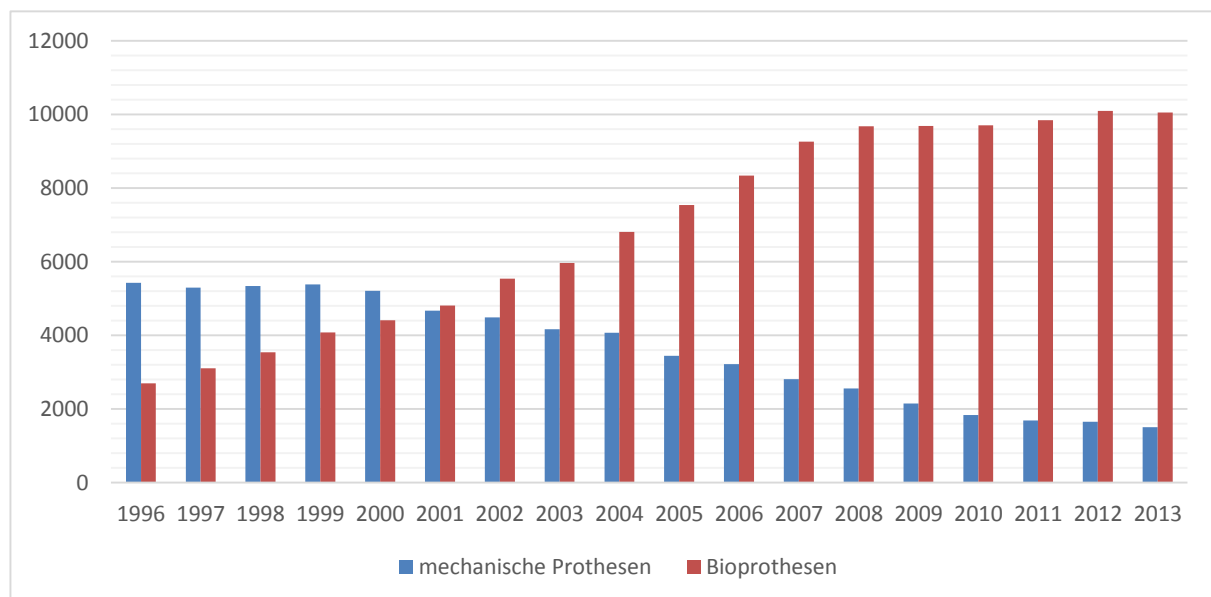
Im direkten Klappenvergleich zeigte sich in Studien kein signifikanter Unterschied bzgl. der Mortalität innerhalb der ersten 10 Jahre nach Klappenimplantation [36, 38, 49]. Ob dies jedoch auch über einen noch längeren Beobachtungszeitraum der Fall ist, darüber wird derzeit in der Fachwelt kontrovers diskutiert [37-39, 50, 51]. Neben der Mortalitätsrate zeigten sich in Vergleichsstudien sowohl die kumulative Komplikationsrate als auch die Rate an Thrombembolien, Schlaganfällen und Endokarditiden bei beiden Klappenarten vergleichsweise gleichwertig erhöht [37, 39, 51, 52]. Jedoch konnte gezeigt werden, dass, bedingt durch die lebenslang notwendige Einnahme von Antikoagulantien, mit ca. 50% zu 30% nach 15 Jahren häufiger Blutungen nach mechanischem Klappenersatz auftreten [37, 39, 51, 52].



**Abbildung 8** – Verteilung mechanischer und biologischer Klappenersätze nach dem Patientenalter zum Zeitpunkt der Implantation. Adaptiert nach [6]

Derzeit werden pro Jahr weltweit mehr als 200.000 Aortenklappen chirurgisch ersetzt [53], alleine in Deutschland beträgt die Anzahl an isolierten Aortenklappenoperationen jährlich durchschnittlich 12.000, wobei der Anteil der biologischen Prothesen mit 87% den Großteil davon ausmacht [54]. Vor allem mit ansteigendem Patientenalter nimmt der Gebrauch biologischer

Klappenprothesen zu, wohingegen bei jüngeren Patienten aus bereits oben genannten Gründen vorwiegend auf einen mechanischen Klappenersatz zurückgegriffen wird (**siehe Abbildung 8**). Bereits seit längerer Zeit ist der Trend zur vermehrten Verwendung von biologischen Prothesen zu beobachten (**siehe Abbildung 9**) und liegt vermutlich unter anderem in der meist degenerativen Ursache der AS und dem damit verbundenen meist hochaltrigen Patientenlientel sowie der steigenden allgemeinen Lebenserwartung und der allgemeinen Bevölkerungsentwicklung hin zu mehr Menschen im hohen Lebensalter begründet.



**Abbildung 9** – Häufigkeit von Aortenklappenersätzen mit biologischen oder mechanischen Prothesen im Zeitraum 1996-2013. Adaptiert nach [54, 109]

Doch genau hierin zeigen sich auch die Grenzen der chirurgischen Behandlung der hochgradigen AKS. Denn mit zunehmendem Alter und damit meist auch miteinhergehenden vermehrten Komorbiditäten, wie etwa COPD, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder KHK, steigt das perioperative Mortalitätsrisiko rasant an. Während es unter optimalen Voraussetzungen - sprich junges Patientenalter, keine Komorbiditäten - durchschnittlich 2% beträgt, kann es bei älteren Patienten mit Zusatzerkrankungen auf über 10% ansteigen [1].

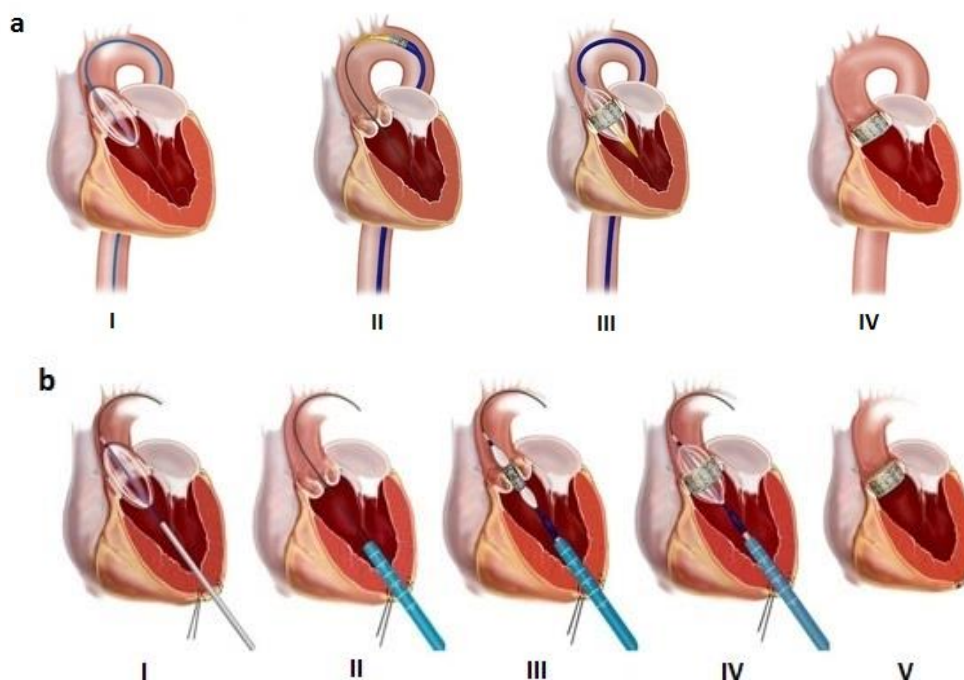
In einer Studie aus dem Jahr 2005 konnte sogar gezeigt werden, dass bei bis zu 33% aller Patienten mit hochgradiger, symptomatischer AKS ein chirurgisches Vorgehen abgelehnt wird [55].

Für eben jene Hochrisikopatienten sowie all diejenigen, die als inoperabel eingestuft wurden, gab es lange Zeit keine kurative, therapeutische Alternative zum operativen Klappenersatz. Erst 2002 konnte durch Alain Cribier ein schonendes Verfahren entwickelt werden, welches es ermöglichte eine biologische Herzklappenprothese über den transfemorale Zugangsweg in Aortenposition zu implantieren und damit die erkrankte, stenosierte Nativklappe zu ersetzen.

## 1.4 Kathetergestützter perkutaner Aortenklappenersatz (TAVI)

### 1.4.1 Durchführung und Planung

Zur genauen Planung des Eingriffes und zur Prävention periprozeduraler Komplikationen sind wichtige Voruntersuchungen notwendig. Diese dienen vorwiegend dem Zweck der genauen Erfassung der Schwere der stenosierten Nativklappe sowie der genauen Evaluation der Aortenwurzel-Anatomie und der möglichen peripheren Zugangswege. Neben einer Ultraschalluntersuchung des Herzens und einer Herzkatheteruntersuchung sollte hierfür eine Computertomographie (CT) des Herzens und der gesamten Aorta zusammen mit den Becken-Bein-Gefäßen durchgeführt werden. Unter Zusammenschau der Ergebnisse wird abschließend evaluiert, ob der Patient für einen transvaskulären Zugang geeignet ist. Meistens erfolgt der Zugang über die Beckenarterien - A. femoralis communis - in der Leiste. Ist dies jedoch nicht möglich kann auch der Zugang über die A. subclavia, A. axillaris sowie ein direkter transaortaler oder auch ein transapikaler Zugangsweg diskutiert und



**Abbildung 10** – Ablauf einer transvaskulären (a) bzw. einer transapikalen (b) TAVI-Prozedur  
a – Nach Einbringen eines Ballonkatheters Sprengung der kalzifizierten Aortenklappe (I), Vorschieben der zu implantierenden Klappe mittels eines weiteren Katheters (II), Aufdehnung der Klappe innerhalb der Klappenebene (III+IV)  
b - nach Einführung eines Ballonkatheters über die Herzspitze wird die verkalkte Aortenklappe gesprengt (I) über einen Führungsdraht wird die Klappenprothese transapikal durch die Herzkammer hindurch vorgebracht (II+III) und in der Klappenebene entfaltet (IV+V)

Quelle: <http://www.isarherzzentrum.de/herzklappenerkrankungen-krankheitsbilder-aks-tavi> (Abrufdatum: 23.07.2017)

durchgeführt werden. In den meisten Fällen erfolgt die Implantation jedoch über den transfemorale Zugangsweg.

Nach Punktion der Leistenarterie wird unter Röntgenkontrolle ein Führungsdraht über das Gefäßsystem bis hin zur Aortenklappe vorgeschoben und, wie auch bei der Ballonvalvuloplastie, durch die stenosierte Klappe manövriert. Entlang des Führungsdrahtes wird nun ein expandierbarer Ballon bis in die stenosierte Aortenklappe vorgeführt und unter schneller Stimulation des Herzens - dem sogenannten „rapid pacing“- durch eine Schrittmachersonde, welche zuvor über das venöse System in den rechten Vorhof gelegt wurde, aufgedehnt.

Nach erfolgreicher Aufdehnung der Herzklappe wird über einen weiteren Katheter die noch an der Katheterspitze zusammengefaltete Klappenprothese entlang des Führungsdrahtes bis zur geplanten Position an der aufgedehnten Aortenklappe vorgeschoben und nach röntgenologischer Lagekontrolle freigesetzt.

Nach anschließender Kontrollangiographie zur Überprüfung der richtigen Lage und Funktionstüchtigkeit der implantierten Klappenprothese wird der Katheter mitsamt Führungsdraht zurückgezogen und entfernt und die Punktionsstelle des Zugangsgefäßes mittels eines vorgelegten Nahtverschlusssystems verschlossen.

Im Anschluss an die Behandlung ist eine mehrmonatige antithrombotische Therapie notwendig. Hierfür wird in der Regel eine duale Plättchenhemmung mittels Clopidogrel und ASS für 3 Monate mit anschließender lebenslanger Einnahme von ASS empfohlen. Im Falle einer vorbestehenden Indikation zur oralen Antikoagulation kann diese als Monotherapie fortgesetzt werden.

#### **1.4.2 Historie**

Die Geschichte der TAVI ist eine verhältnismäßig noch recht junge Erfolgsgeschichte. Lange Zeit bestand die einzige kurative Therapie der hochgradigen AKS in der chirurgischen Behandlung. Andere aufkommenden Therapieoptionen, wie etwa die Ballonvalvuloplastie im Jahre 1986 [56], schienen diese Lücke zunächst vielversprechend auszufüllen, jedoch zeigte sich bereits recht bald, dass die Langzeitergebnisse nicht zufriedenstellend und denen der chirurgischen Intervention deutlich unterlegen waren.

Erst 2002 mit der erstmaligen Vorstellung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation beim Menschen durch Dr. Alan Cribier offenbarte sich eine vielversprechende Therapieoption mit kurativer Aussicht bei Hochrisiko- oder gar inoperablen Patienten [57].



Doch bis dorthin war es ein langer und beschwerlicher Weg, der bereits 1989 seine Anfänge nahm. In Tierversuchen gelang es Henning-Rud Andersen erstmals eine ballonexpandierbare Klappe (BEV) kathetergeführt in die Aorta von Schweinen zu implantieren [58]. Doch bis zur ersten Implantation beim Menschen sollten noch Jahre vergehen. 1993 untersuchten Cribier und Kollegen in Postmortemstudien die grundsätzliche Durchführbarkeit kathetergestützter Klappenimplantationen beim Menschen bei kalzifizierter AKS, mit insgesamt vielversprechendem Resultat. Im September 2000 starteten sie daraufhin die ersten Tierversuche am Schafsmodell, wo es ihnen in einer Serie von über 100 Implantationen erfolgreich gelang eine künstliche Herzklappe mittels Katheter in die native Herzklappe zu setzen [59]. Angespornt durch die vielversprechenden Ergebnisse rückte das Ziel der Implantation einer künstlichen Aortenklappe beim Menschen in bis dato noch nie dagewesene Nähe.

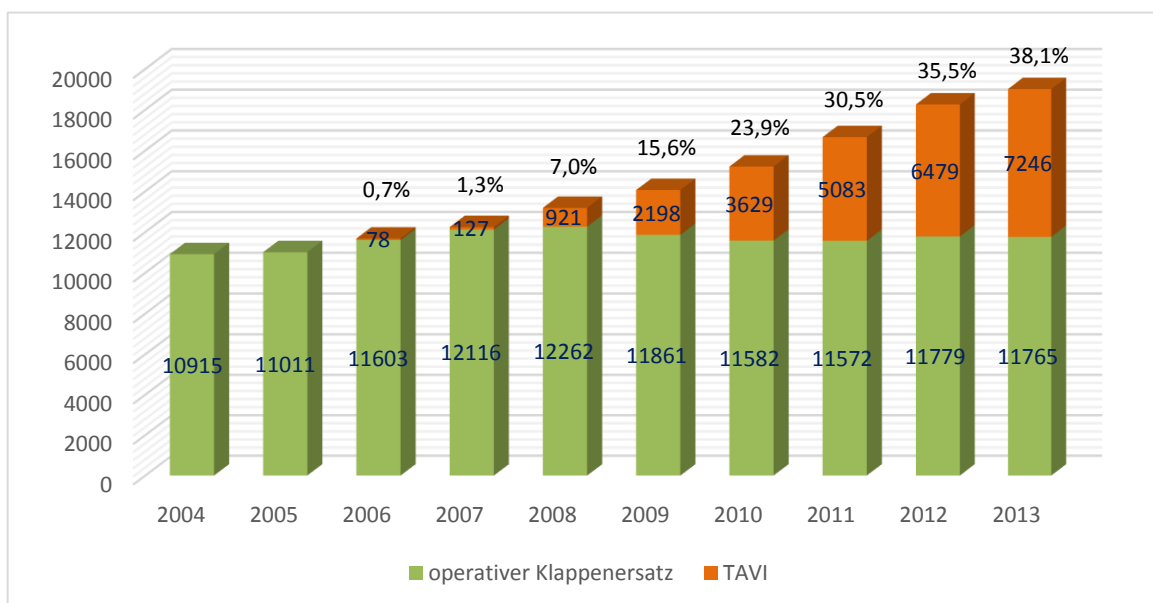
Am 16. April 2002 war es dann endlich soweit. Alan Cribier und seinen Kollegen gelang es erstmals eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation am lebenden Menschen erfolgreich durchzuführen [57]. Der Patient, ein 57-jähriger Mann im kardiogenen Schock und mit hochgradig eingeschränkter Ventrikelfunktion, sowie mit diversen Komorbiditäten, war zuvor bereits als inoperabel eingestuft worden. Das Ergebnis der Intervention war, trotz zusätzlicher, prozedural bedingter Widrigkeiten, wie z.B. dem Erfordernis eines alternativen, transseptalen Zugangsweges, äußerst vielversprechend. Der Patient zeigte sich hämodynamisch und echokardiographisch deutlich verbessert, die Klappenfunktion der Prothese stellte sich regelrecht dar. Und auch wenn der Patient leider bereits 4 Monate nach Klappenimplantation - an nichtkardialen Komplikationen - verstarb, waren die erzielten Ergebnisse dennoch äußerst eindrucksvoll.

Die internationale Fachwelt zeigte sich angesichts der bisherigen, vielversprechenden Resultate sichtlich beeindruckt und so war es wenig verwunderlich, dass das neue Verfahren in zahlreichen internationalen, medizinischen Versorgungszentren schnell Einzug in der Behandlung symptomatischer Patienten mit hochgradiger AKS fand.

Mit dem Einstieg von Edwards Lifesciences, einem finanzstarken US-Unternehmen, in den Markt der kathetergestützten Klappenimplantationen im Jahr 2004 wurde der Grundstein für den weiteren imposanten Werdegang dieser neuen Technik gelegt. Die Produktion, sowie die Verbesserung bestehender und die Entwicklung neuer Klappenarten wurde rasant vorangetrieben, neue Zugangswege wurden erforscht und erfolgreich umgesetzt. Relativ zeitgleich mit Edwards Lifesciences stieg mit CoreValve Inc. auch ein zweiter US-amerikanischer Konzern für Medizintechnik in den Vertrieb kathetergestützter Klappenimplantationssysteme ein und brachte mit seiner selbstexpandierbaren CoreValve-Prothese (MCV) eine Alternative zu Edwards Lifesciences' ballonexpandierbarer Edwards-SAPIEN-Klappe (ES) auf den Markt [59].

Im Laufe der letzten Jahre wurde die Entwicklung neuer Klappenprothesen stetig weiter vorangetrieben, das Implantationsprozedere weiter optimiert, mit dem Ziel die periinterventionelle Mortalitäts- und Komplikationsrate weitmöglichst zu senken sowie das Langzeitüberleben zu verbessern. Zahlreiche Single-Center Studien sowie auch diverse internationale Multi-Center-Studien wurden auf den Weg gebracht und konnten die anfänglichen, guten Resultate nun auch in einer deutlich größeren Patientenzahl und über einen längeren Zeitraum hinweg bestätigen [46, 60, 61].

Heutzutage stellt der transfemorale Aortenklappenersatz eine feste Größe in der Therapie der hochgradigen AKS dar. Seit der ersten Klappenimplantation im Jahr 2002 wurden weltweit bereits weit über 50 000 Klappenprothesen mittels Katheter implantiert [59]. Alleine in Deutschland waren es im Jahr 2013 über 7200 Implantationen, was in etwa einem Anteil von 38% aller in diesem Jahr durchgeführter Klappenersätze entspricht, Tendenz steigend [54] (**siehe Abbildung 11**).



**Abbildung 11** – Häufigkeit von operativem AKE und TAVI in Deutschland. Prozentangaben spiegeln den Anteil der TAVI's an der Gesamtzahl der Eingriffe an der Aortenklappe wider. Adaptiert nach [54]

### 1.4.3 Indikationen

Gemäß den Leitlinien der ESC/EACTS aus dem Jahre 2012 wird die Empfehlung zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation bei symptomatischen Patienten mit hochgradiger AKS, die zuvor von einem interdisziplinären Herz-Team als inoperabel eingestuft wurden und unter der geplanten Therapie eine wahrscheinliche Verbesserung ihrer Lebensqualität zu erwarten und unter Berücksichtigung ihrer Komorbiditäten eine geschätzte Lebenserwartung > 1 Jahr haben, gestellt (Evidenzgrad IB).

Zudem wird empfohlen eine TAVI nur in Krankenhäusern durchzuführen, die am selben Standort auch über eine herzchirurgische Abteilung verfügen (IC) um eventuell auftretende, schwere Komplikationen, wie etwa eine Anulusruptur, eine Aortendissektion oder eine Verlegung der Koronarostien, die eine sofortige Konversion zur offenen chirurgischen Behandlung benötigen, best- und schnellstmöglich behandeln zu können [13].

Weitere von der ESC/EACTS empfohlene Indikationen für einen kathetergestützten Aortenklappenersatz können **Tabelle 1** entnommen werden.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) empfiehlt in ihrem Positionspapier zu den Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation aus dem Jahr 2014 zudem, gestützt auf mehrere Studien, Patienten  $\geq 75$  Jahre mit einem STS-Score  $\geq 10$  oder einem logistischen EuroScore  $\geq 20$  (IA), bzw. generell Patienten  $\geq 85$  - auch ohne erhöhten STS-oder EuroScore – (IC) primär eher einen perkutanen, transvaskulären Aortenklappenersatz zukommen zu lassen, wohingegen bei Patienten < 75 Jahre mit einem STS-Score < 5 und einem logistischen EuroScore < 10 ohne zusätzliche Risikofaktoren (IB) primär der operative Klappenersatz durchgeführt werden sollte [62].

**Tabelle 1 - Indikationen zur TAVI gemäß den ESC/EACTS-Leitlinien**

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
TAVI ist indiziert bei Patienten mit schwerer symptomatischer AKS, die nach Beratung im Herzteam nicht für einen konventionellen AKE geeignet sind, bei denen in Anbetracht der Komorbiditäten eine Verbesserung der Lebensqualität wahrscheinlich ist und eine Lebenserwartung von mehr als einem Jahr gegeben ist.	I	B

TAVI sollte nur von einem interdisziplinären Herzteam durchgeführt werden, welches aus Kardiologen, Kardiochirurgen und ggf. weiteren Spezialisten besteht.	I	C
TAVI sollte nur in Krankenhäusern durchgeführt werden, die über eine Herzchirurgie am Standort verfügen.	I	C
TAVI sollte bei Hochrisikopatienten mit schwerer, symptomatischer AS erwogen werden, die zwar auch für eine Operation geeignet wären, aber für welche die TAVI vom Herzteam aufgrund des individuellen Risikoprofils und der anatomischen Gegebenheiten favorisiert wird.	Ila	B

Quelle: ESC Pocket Guidelines – Herzklappenerkrankungen (von 2012), Herausgegeben von der DGK, basierend auf [13]

#### **1.4.4 Kontraindikationen**

Zu den absoluten Kontraindikationen für einen transvaskulären Aortenklappenersatz zählen laut den Leitlinien der ESC/EACTS neben dem Fehlen eines „Herz-Teams“ und einer herzchirurgischen Abteilung am selben Standort sowie der fehlenden Bestätigung der Angemessenheit der TAVI als sinnvolle Alternative zum operativen Vorgehen durch ein „Herz-Team“ auch klinische Aspekte, wie etwa eine geschätzte Lebenserwartung < 1 Jahr oder eine vermutlich unwahrscheinliche Verbesserung der Lebensqualität durch die Prozedur angesichts der bestehenden Komorbiditäten. Auch das Vorhandensein einer schweren, primären Klappenerkrankung einer anderen Herzklappe, welche zu großen Teilen für die Symptomatik des Patienten verantwortlich ist und nur operativ versorgt werden kann, stellt eine absolute Kontraindikation dar.

Ebenso ist bei bestimmten anatomischen Gegebenheiten, wie etwa einer inadäquaten Aortenannulus-Größe (< 18 mm, bzw. > 29 mm), dem Vorhandensein eines Thrombus im linken Ventrikel, bzw. von Plaques mit beweglichen Thromben in der Aorta ascendens oder im Aortenbogen, einer aktiven Endokarditis, sowie bei einem erhöhten Risiko der Obstruktion eines Koronarostiums aufgrund asymmetrischer Klappenverkalkung, einem kurzen Abstand zwischen Koronarostium und Anulus, einem schmalen Aortensinus, etc., eine TAVI absolut kontraindiziert [13].

Weitere von der ESC/EACTS als absolute und relative Kontraindikationen aufgeführte Empfehlungen können Tabelle 2 entnommen werden.

**Tabelle 2 - Kontraindikationen für eine TAVI gemäß den ESC/EACTS-Leitlinien**

### **Absolute Kontraindikationen**

#### **Allgemein**

Fehlen eines Herzteams und einer Herzchirurgie am Standort

Die Angemessenheit der TAVI als Alternative zum AKE wurde nicht vom Herzteam bestätigt.

#### **Klinisch**

Geschätzte Lebenserwartung < 1 Jahr

Infolge der Begleiterkrankungen erscheint eine Verbesserung der Lebensqualität durch die TAVI unwahrscheinlich

Hochgradige primäre Erkrankung einer anderen Herzklappe, welche maßgeblich für die Symptomatik des Patienten verantwortlich ist und nur chirurgisch behandelt werden kann.

#### **Anatomisch**

Inadäquate Größe des Aortenannulus (< 18 mm, > 29 mm)

Linksventrikulärer Thrombus

Aktive Endokarditis

Erhöhtes Risiko für Obstruktion eines Koronarostiums (asymmetrische Klappenverkalkung, geringer Abstand zwischen Annulus und Koronarostium, kleiner Sinus Valsalva)

Plaques mit beweglichen Thromben der Aorta ascendens oder im Aortenbogen

Für den transfemorale/Subclavia-Zugang: unzureichende Zugangsmöglichkeit (Gefäßgröße, Kalzifizierung, Gefäßkinking).

### **Relative Kontraindikationen**

Bikuspide oder nicht kalzifizierte Aortenklappe

Unbehandelte KHK, die einer Revaskularisierung bedarf

Hämodynamische Instabilität

LVEF < 20%

Für den transapikalen Zugang: schwere Lungenerkrankung, LV-Apex nicht zugänglich.

*Quelle: ESC Pocket Guidelines – Herzklappenerkrankungen (von 2012), Herausgegeben von der DGK, basierend auf [13]*

### 1.4.5 Patientenkollektiv

Der transkathetrische Aortenklappenersatz wird, entsprechend der gegenwärtigen Empfehlungen und Leitlinien der ESC/EACTS sowie der AHA/ACC, aktuell bei Patienten mit symptomatischer, hochgradiger AKS durchgeführt, die nicht für einen operativen Klappenersatz geeignet sind oder bei denen eben jener ein zu hohes Risiko bedeuten würde [13, 48]. Dementsprechend befinden sich die meisten Patienten bereits in einem hohen bis sehr hohen Lebensalter und leiden unter Komorbiditäten, wie etwa COPD, Diabetes mellitus, koronarer Mehrgefäßerkrankung, Herzinsuffizienz, etc.

Für dieses hochaltrige, multimorbide Patientenkollektiv stellt die TAVI meist die letzte mögliche Therapieoption in der Behandlung der AKS dar.

### 1.4.6 Periprozedurale Komplikationen

Zu den häufigsten Komplikationen einer TAVI zählen neben paravalvulären Insuffizienzen vor allem neu aufgetretene Rhythmusstörungen, Blutungen und vaskuläre Komplikationen. Doch auch seltener auftretende Ereignisse, wie etwa neurologische Ereignisse oder die Notwendigkeit einer offen-chirurgischen Intervention, z.B. bei Aortendissektion oder Anulusruptur, haben trotz ihrer eher seltenen Inzidenz eine hohe klinische Bedeutsamkeit und sind wichtige Prädiktoren für das (Langzeit-) Überleben der Patienten.

### Para- und transvalvuläre Protheseninsuffizienz

Während die Rate an mittel- bis höhergradigen, transvalvulären Insuffizienzen mit ca. 1,3% nach 30 Tagen, sowie 4,2% nach 1 Jahr verhältnismäßig gering ist [60], zeigen sich bei durchschnittlich 7-24% aller TAVI-Patienten echokardiographisch bzw. angiographisch eine moderate bis hochgradige, paravalvuläre Insuffizienz [46, 61, 63]. Verschiedene Studien konnten zudem nachweisen, dass der Grad der postinterventionellen Regurgitation Auswirkungen auf das durchschnittliche Überleben der Patienten hat. Mit zunehmender Insuffizienz steigt auch die Sterblichkeitsrate signifikant an [64, 65] (**siehe Abbildung 12**). Als Ursache für die

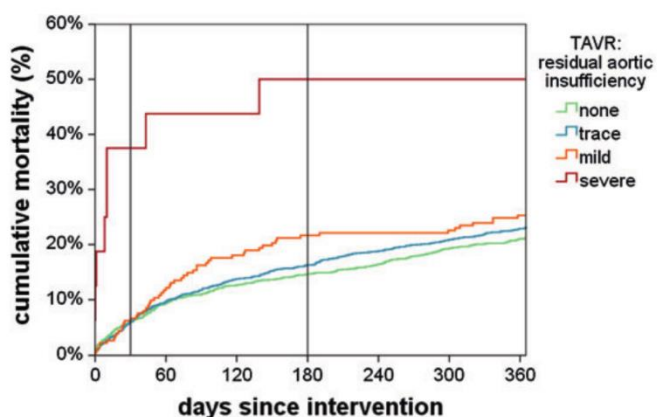


Abbildung 12 – Einfluss des residuellen Aortenregurgitationsgrades nach TAVI auf die Mortalitätsrate Quelle:[65]

postinterventionelle para- und transvalvuläre Protheseninsuffizienz werden derzeit verschiedene Gründe angesehen. Zum einen scheint eine starke Verkalkung der nativen Aortenklappe eine vollständige Koaptation der eingesetzten Prothese zur Aortenwand zu verhindern. Doch auch eine zu tiefe oder zu hohe Platzierung der implantierten Prothese sowie ein Missverhältnis zwischen Anulus- und Prothesengröße aufgrund ungenauer präinterventioneller Größenbestimmung führen zu einem erhöhten Risiko [62]. Darüber hinaus konnten wichtige randomisierte Daten zeigen, dass unterschiedliche Prothesentypen mit anderer Geometrie das Auftreten paravalvulärer Insuffizienzen begünstigen [66]. Durch weitere technische Verbesserungen, fundamentalen Weiterentwicklungen der einzelnen Prothesen sowie mit zunehmender Erfahrungen der Operateure konnte das Risiko für das Auftreten paravalvulärer Protheseninsuffizienzen deutlich reduziert werden [67].

## **Gefäßkomplikationen und Blutungen**

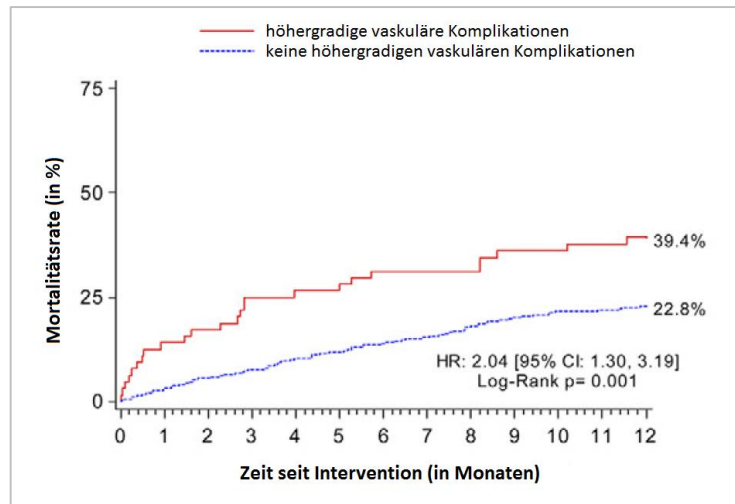
Gefäßkomplikationen umfassen neben akuten, prozedurbedingten Komplikationen im Bereich der Punktionsstelle ebenfalls meist fatale Ereignisse, wie die Aortenruptur und die Ventrikelperforation. Am häufigsten treten diese periprozedural und innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation auf und sind meist Zugangsweg-assoziiert. Nichtsdestotrotz schwankt die Rate an periinterventionellen Gefäßkomplikationen – aufgrund verschiedener Definitionen - in der Literatur erheblich. Studien, wie etwa die Partner-B-Studie oder das deutsche Aortenklappenregister (GARY) berichten von 15,5 bzw. 15,9% an major vaskulären Gefäßkomplikationen innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation der Klappe [61, 68], wohingegen die Partner-A-Studie mit 11% sowie die US-Core-Valve-High-Risk-Studie mit nur um die 6% deutlich geringere Werte aufweisen [46, 69].

Mit einem Auftreten von ca. 63% aller Patienten mit höhergradigen Gefäßkomplikationen stellt die Gefäßdissektion die insgesamt häufigste vaskuläre Komplikation nach TAVI dar, gefolgt von Gefäßperforationen und Hämatomen auf der Zugangsseite, welche bei durchschnittlich 31% bzw. 23% aller Patienten mit schweren vaskulären Ereignissen zu sehen sind [70].

Studiendaten konnten zudem belegen, dass das Auftreten höhergradiger Gefäßkomplikationen mit einer signifikant erhöhten Sterblichkeitsrate einhergeht (**siehe Abbildung 13**).

Eine weitere häufige, nicht selten mit Gefäßverletzungen vergesellschaftete, Komplikation nach TAVI sind peri- und postprozedurale Blutungen. Wie bei den Gefäßkomplikationen schwankt auch hier die Rate an aufgetretenen Blutungen von Studie zu Studie – aufgrund unterschiedlicher Definitionen - erheblich. Bei durchschnittlich 9,3-22,3% [46, 66, 68, 71] aller Patienten treten innerhalb der ersten 30 Tage nach Eingriff schwere

Blutungskomplikationen auf, unter Berücksichtigung auch kleinerer Blutungen steigt diese Zahl sogar noch weiter auf bis zu 41,4% an [71] und stellt somit eine der häufigsten Komplikation nach TAVI dar. Doch auch auf lange Sicht stellen Blutung eine ernst zu nehmende Komplikation dar. So konnte gezeigt werden, dass nach 3 Jahren bis zu 30% aller TAVI-Patienten eine schwere Blutungskomplikation erlitten hatten [68].



*Abbildung 13 - Mortalitätsrate in Abhängigkeit des Auftretens vaskulärer Komplikationen (Adaptiert nach [70])*

## Neurologische Komplikationen

Innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI erleiden durchschnittlich 1,7-6,7% aller Patienten neurologische Ereignisse [60, 61]. Bei 0,9-1,2% kommt es peri- bzw. postprozedural zu einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) [46, 71], während bei 1,7-4,9% ein Schlaganfall auftritt [61, 69]. Nach zwei Jahren beträgt die Anzahl an Patienten mit stattgefundenem zerebralen Ereignis an die 11,2% [64], nach 3 Jahren sogar um die 15,7% [68].

Die Ursache neurologischer Ereignisse ist zu ca. 70% ischämischer Genese. Erklärt wird dies durch die Embolisation kalzifizierter Debris, welche sich durch periprozedurale Manipulation, meist während der Prothesenimplantation oder durch Postdilatation, lösen und in die Hirnstrombahn gelangen. Eine Vielzahl bildgebender Studien konnte zudem aufzeigen, dass bis zu 70% der untersuchten Patienten nach der Klappenimplantation neue „stumme“, zerebrale Ischämie-Herde im diffusionsgewichteten MRT aufweisen [63].

Wichtige Prädiktoren für das Auftreten von prozedurbedingten, neurologischen Komplikationen sind neben einem bereits früher in der Krankengeschichte des Patienten aufgetretenen Schlaganfall oder TIA vor allem auch das Vorhandensein von Vorhofflimmern (VHF) und -flattern, eine starke Verkalkung der nativen Aortenklappe, die Anwendung der Postdilatation oder das Auftreten einer Prothesenthrombose. So steigt etwa das Risiko neurologische Komplikationen nach TAVI zu entwickeln unter Vorhofflimmern mitunter bis auf das 4-fache an [63].

Aktuell werden in Studien diverse Embolieprotektionssysteme untersucht, mit dem Ziel der Verringerung der Rate an neurologischen Komplikationen. Die bisherigen Ergebnisse



konnten zwar eine Reduktion der Mikroembolisationen zeigen, jedoch konnte bisweilen keine Reduktion relevanter neurologischer Ereignisse aufgezeigt werden. Hierfür fehlen randomisierte Studien mit „major stroke“ als primärer Endpunkt um einen Benefit dieser Systeme zu bestätigen [62, 63].

## **Notwendigkeit einer herzchirurgischen Konversion**

Komplikationen, bei denen eine sofortige herzchirurgische Konversion, sprich ein chirurgisches Eingreifen, nötig ist, sind mit ca. 0,4-1,3% relativ selten, dafür jedoch meist sehr schwerwiegend und nicht selten lebensbedrohlich. Zu ihnen zählen unter anderem die Anulusruptur, die Verlegung der Koronarostien, Ventrikelperforationen, Perikardtamponaden, Aortendissektionen sowie die Embolisation der implantierten Klappe in die Aorta oder in den linken Ventrikel [62].

Die akute Anulusruptur – Ruptur der „Prothesenlandungszone“ – tritt bei 0,4-1% der Patienten auf [62, 72, 73]. Sie umfasst neben der Ruptur des Klappenanulus selbst auch die Ruptur der Aortenwurzel sowie des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) und ist mit einer sehr hohen Mortalität von an die 50% vergesellschaftet [72, 73]. Gelingt es jedoch die Diagnose bereits frühzeitig, während der TAVI, zu stellen, so sinkt die Mortalitätsrate auf ca. 25% [72]. Bisherigen Studien zufolge fanden sich akute Rupturen der Klappenlandungszone - bis auf einzelne Ausnahmen - fast ausschließlich nur bei ballonexpandierbaren Klappen [62, 72].

Zu einer Verlegung der Koronarostien kommt es in ca. 0,3-0,66% aller Fälle [61, 74]. Mit ca. 88,6% ist in der Mehrzahl der Fälle der Hauptstamm der linken Koronararterie betroffen [74]. In Studien konnte zudem gezeigt werden, dass der Koronarobstruktion meist die Implantation einer BEV vorausgeht. So zeigte sich in einer Multicenter-Registerstudie etwa, dass bei 84% der Patienten mit Koronarobstruktion eine BEV-Prothese eingesetzt und lediglich bei 16% eine selbstexpandierbare Klappe implantiert wurde [74].

Die Aortendissektion/-perforation zählt mit durchschnittlich 0,2-0,4% zu den recht selten auftretenden Komplikationen, die eine offen-chirurgische Versorgung benötigen [62, 75]. Dennoch ist sie mit einer sehr hohen Mortalitätsrate verbunden. So zeigte sich im deutschen TAVI-Register eine Todesrate von 80% [76], während im europäischen Source-Register 4 der 7 Patienten mit prozeduralbedingter Aortenverletzung und anschließender chirurgischer Konversion verstarben [62].

Die Embolisation der implantierten Klappe in die Aorta oder den linken Ventrikel tritt mit ca. 0,4-0,6% sehr selten auf. Während die Embolisation in die Aorta ascendens meist noch interventionell mittels Implantation einer zweiten TAVI-Klappe oder durch Zurückziehen der

Klappe in die Aorta behandelt werden kann, erfordert die Wanderung der implantierten Klappe in den linken Ventrikel oft ein chirurgisches Vorgehen zur Bergung der Klappe. Die Mortalitätsrate nach operativer Behandlung ist hierbei mit 40-75% sehr schlecht [62, 76].

### **Akutes Nierenversagen**

Durch den regelhaften Gebrauch von Kontrastmittel zur Kontrolle der korrekten Lage bei der Platzierung der Aortenklappe steigt für den Patienten auch das Risiko eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie zu entwickeln. Bei durchschnittlich 11,7-15,9% der Patienten ist postinterventionell mit einem asymptomatischen Kreatinin-Anstieg zu rechnen, 11,7-18,6% der Patienten entwickelt sogar ein akutes Nierenversagen, von denen bei 1,4-1,9% die Notwendigkeit einer Dialysebehandlung besteht [62, 63].

### **Neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen und Erregungsleitungsstörungen**

Herzrhythmus- und Erregungsleitungsstörungen gehören zu den häufigsten Komplikationen nach TAVI. Sie umfassen neben akut lebensbedrohlichen Ereignissen, wie etwa der Asystolie oder ventrikulären Tachykardien, vor allem neu auftretendes Vorhofflimmern, komplette und inkomplette Schenkelblöcke sowie AV-Blockierungen, die nicht selten (bei ca 10-15%) auch eine peri- bzw. postinterventionelle Versorgung mittels eines Herzschrittmachers nach sich ziehen.

So zeigt sich etwa bei bis zu 11,7% aller Patienten 30 Tage nach Prothesenimplantation und 15,9% im 1-Jahres-Follow-Up, ein neuauftretendes VHF [46, 69].

Die prozentual größte Gruppe stellen jedoch die Erregungsleitungsstörungen dar. Je nach verwendetem Klappentyp entwickelt sich bei bis zu 65% aller Patienten peri- bzw. postinterventionell ein neuer Linksschenkelblock (LSB), bei durchschnittlich 28% zeigt sich ein neuauftretener AV-Block mit anschließender Notwendigkeit der Schrittmacherimplantation und auch die Raten an Linksanteriorem Hemiblock (LAHB) sowie Rechtsschenkelblock (RSB) sind mit durchschnittlich 17,2% sowie 2,7% nicht zu unterschätzen [62, 77, 78].

Register und randomisierte Studien, welche die beiden in den letzten Jahren am häufigsten verwendeten Klappensysteme – Medtronic CoreValve und Edwards SAPIEN – intensiv untersucht und miteinander verglichen haben, konnten u.a. erhebliche Unterschiede in Bezug auf die Inzidenz neuauftretener Rhythmus- und Leitungsstörungen aufzeigen. Während unter der Verwendung der ballonexpandierbaren ES-Klappe die Rate an neuauftretenden Linksschenkelblöcken, AV-Blöcken und der Notwendigkeit für die Implantation eines permanenten Schrittmachers durchschnittlich bei

3-30%, 0-27% und 4-6% lagen, so zeigte sich bei der

selbst-expandierbaren MCV-Prothese mit 29-65%, 15-44%, sowie 23-36% eine deutlich höhere Inzidenz [63, 79-81] (**siehe Tabelle 3**).

Diese doch recht deutlichen Inzidenzunterschiede lassen sich unter anderem auf die unterschiedliche

Geometrie und Implantationstechnik beider Prothesensysteme zurückführen. Während sich die Position der ES-Prothese größtenteils auf den Bereich der Klappenebene beschränkt, reicht die MCV-Prothese deutlich tiefer in den linksventrikulären Ausflusstrakt hinein und damit auch näher an die Erregungsleitungsstrukturen des Herzens heran [63, 82] (**vgl. Abbildung 14**). Neben der Implantationshöhe der Klappenprothese scheint jedoch auch die Implantationstechnik einen Einfluss zu haben. So verteilt sich bei der Verwendung der selbstexpandierbaren MCV-Prothese in der Regel ein höherer Druck auf den gesamten anatomischen Bereich (LVOT und Annulus) - und damit auch auf das Erregungsleitungssystem - als dies beim Einsatz der ES-Klappe der Fall ist, bei der sich der mechanische Druck hauptsächlich auf die Anulusebene beschränkt [63, 82]. Experten zufolge kann dieser höhere Druck zu Irritationen und evtl. auch zu Schädigungen des Reizleitungssystems führen, welche jedoch in einigen Fällen auch nur von temporärer Natur zu sein scheinen und sich nach einer gewissen Erholungszeit wieder zurückbilden können [79, 80, 83].

Studien zur Dauer und dem Zeitpunkt des ersten Auftretens von Erregungsleitungsstörungen am Herzen bei TAVI konnten aufzeigen, dass bereits ein Großteil der Leitungsstörungen noch während oder kurz nach der Prozedur entstehen [77, 81, 82]. In elektrophysiologischen und elektrokardiographischen Untersuchungen konnte innerhalb dieser Gruppe der während der Prozedur erstmals neu aufgetretener Leitungsstörungen der genaue Zeitpunkt des Auftretens noch genauer bestimmt werden. In 46% aller Fälle zeigt sich die neu aufgetretene Erregungsleitungsstörung zum Zeitpunkt der Sprengung der nativen Aortenklappe, in 29% unmittelbar nach Klappenexpansion und in 12% während der Positionierung der Klappenprothese. Auch die Positionierung des Ballon-Katheters zur Ballonvalvuloplastie, das Überkreuzen der Aortenklappe mittels eines Drahtes sowie das Zurückziehen des Katheters zeigen sich als potentielle Auslöser einer Leitungsstörung, sind jedoch mit einem Auftreten von 6%, 4% und 2% vergleichsweise eher selten [81].

**Tabelle 3 – Herzrhythmusstörungen nach TAVI**

HRST	Edwards SAPIEN	Medtronic CoreValve
LSB	3-30%	29-65%
AV-Block I-III°	0-27%	15-44%
SM-Implantation	4-6%	23-36%

*Quelle: [63, 79-81]*

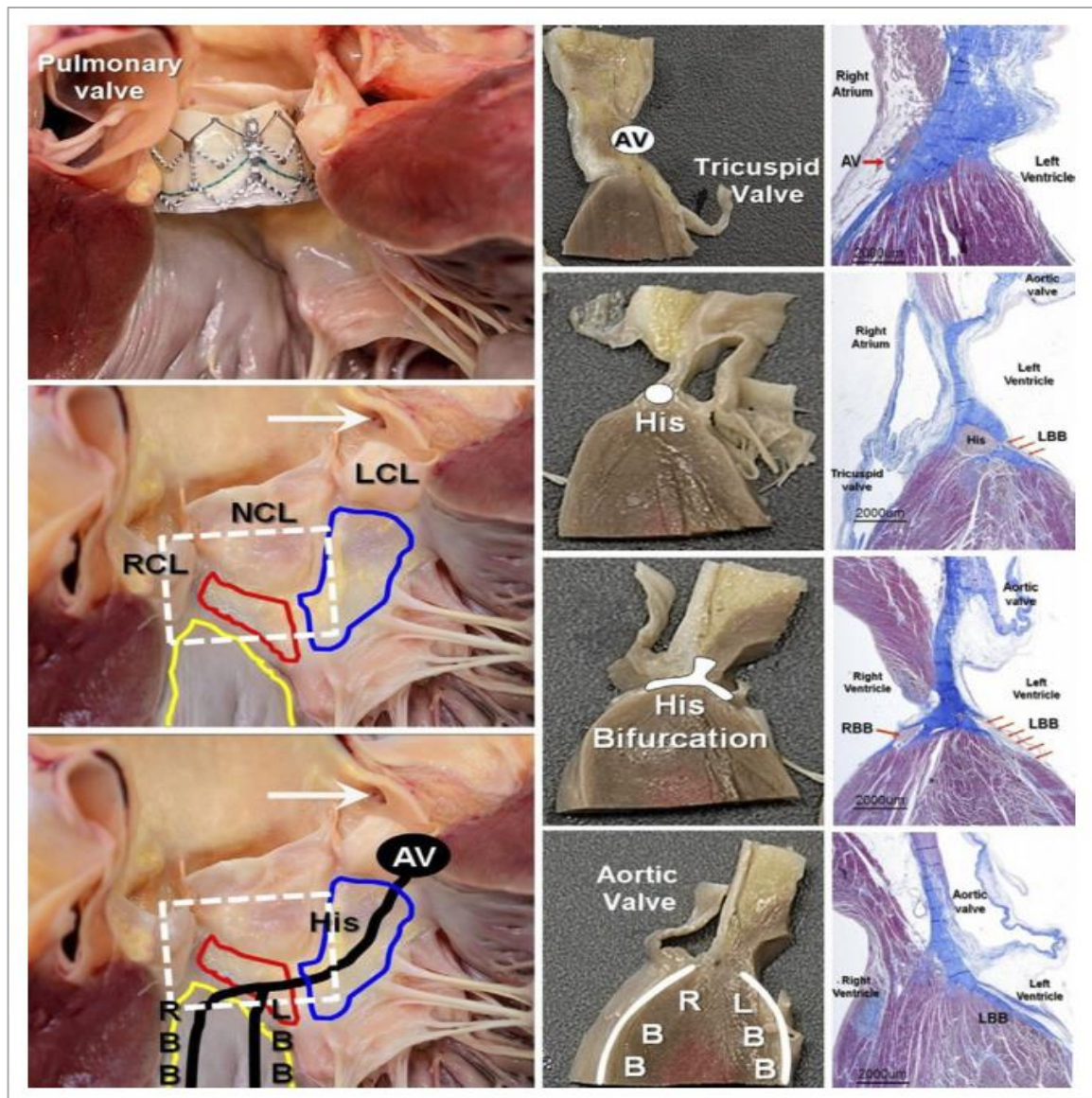


Abbildung 14 – Makroskopische und histologische Sicht auf das Erregungsleitungssystem des Herzens

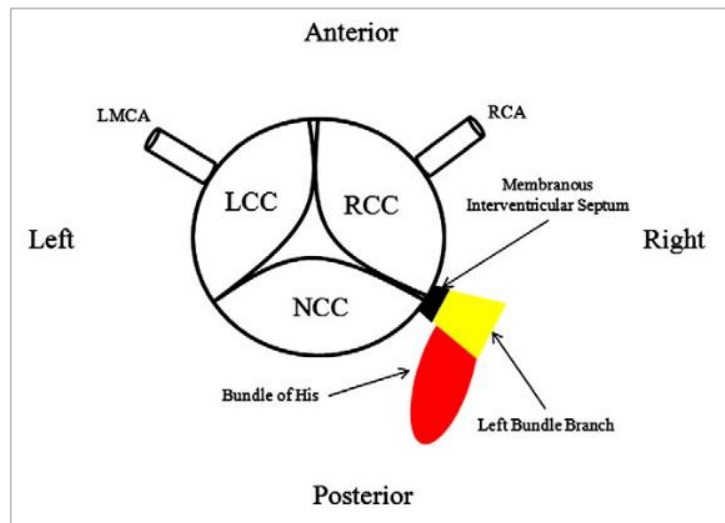
**Blaue Linie:** Darstellung der Aorto-Mitrallen-Gegend, **gelbe Linie:** muskulärer Anteil des Septums, **rote Linie:** membranöser Anteil des Septums, **gestrichelter Kasten:** spiegelt den Raum wieder, wo die Klappenprothese implantiert werden würde.

RCL = Right coronary leaflet; NCL = Non-Coronary Leaflet; LCL = Left coronary leaflet; LBB = Left bundle branch; RBB= Right bundle branch

Quelle: [82]

## Linksschenkelblock

Mit Inzidenzen von bis zu 65% ist der LSB die mit Abstand häufigste Erregungsleitungsstörung nach TAVI [79, 80]. Die Pathophysiologie des LSB ist bis heute noch nicht abschließend geklärt, scheint jedoch stark mit der anatomischen Lage des linken Reizleitungsschenkels verbunden zu sein. Aufgrund seiner sehr oberflächlichen Lokalisation im obersten, linksseitigen Ventrikelseptum sowie der Nähe zur Aortenklappenebene ist der linke Reizleitungsschenkel besonders anfällig für Verletzungen (**siehe Abbildung 14 und 15**). Diese können zum einen mechanischer Natur sein, etwa in Form direkter Verletzungen die beispielsweise im Rahmen der Ballonvalvuloplastie, der Klappenimplantation oder der Nachdilatation auftreten können. Zum anderen können sie jedoch auch Folge einer transienten Inflammation, einer Ischämie oder eines Ödems sein [84].



*Abbildung 15 – Lagebeziehung des linken Tawara-Schenkels zur Klappenebene. Schematischer Querschnitt der Aorta und der Aortenklappe auf Höhe der Abgänge der Koronargefäße.*

*RCA: right coronary artery, LMCA: left main coronary artery; LCC: left coronary cusp; RCC: right coronary cusp; NCC: non-coronary cusp  
Quelle: [78]*

In Studien bezüglich der Dauer und dem Zeitpunkt des Auftretens von Leitungsstörungen konnte nachgewiesen werden, dass in der Mehrheit der Fälle es bereits während bzw. kurz nach erfolgreicher Klappenimplantation zum Auftreten eines postinterventionellen LSB kommt. So zeigte sich bei 85,7% aller Patienten mit nach dem Eingriff neu aufgetretenem LSB die Erregungsleitungsstörung bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nach Klappenimplantation [85]. Ebenso konnte aufgezeigt werden, dass sich bei ca. 40% der Patienten der neu entwickelte LSB nach der Prozedur wieder zurückbildet, während er bei etwa 60% auch über die Dauer eines Jahres nach TAVI persistiert [77, 79, 80].

Die Diagnose eines postinterventionell neu aufgetretenen LSB ist auch aus klinischer Sicht sehr bedeutsam. Zwar konnte bisher noch kein signifikanter Zusammenhang mit einer gesteigerten Mortalität nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich in Studien neben einer Abnahme der LV-EF sowohl ein schlechterer funktioneller Status des Patienten, als auch eine

signifikant höhere Inzidenzrate an schrittmacherpflichtigen AV-Blockierungen im Vergleich zu Patienten ohne neuauftretendem LSB [79, 85].

Umso wichtiger ist es Prädiktoren und Risikofaktoren zu identifizieren, die die Wahrscheinlichkeit postinterventionell neuauftretener Erregungsleitungsstörungen vorhersagen können. Nach derzeitigem Wissensstand scheinen hierfür unter anderem die Dauer des QRS-Komplexes vor dem Eingriff, die Implantationstiefe, die Verwendung einer MCV-Prothese sowie ein Koronarbypass in der Vorgeschichte des Patienten von Bedeutung zu sein [79, 80, 83, 86].

Neben diesen bereits in Studien als signifikant nachgewiesenen Faktoren werden derzeit zahlreiche weitere Faktoren in klinischen Studien untersucht um noch weitere, evtl. besser geeignete Prädiktoren ausfindig zu machen.

## AV-Block/ Schrittmacherpflichtigkeit

Neben den Schenkelblöcken stellt der AV-Block eine der häufigsten Erregungsleitungsstörungen nach TAVI dar. Bei bis zu 77% kommt es nach erfolgreicher Klappenimplantation zu einer Verschlechterung der atrioventrikulären Überleitung bzw. zu einem Neuauftreten eines AV-Blockes [78]. Die Maximalvariante der

atrioventrikulären Überleitungsstörung - der AV-Block III° - lässt sich in bis zu 25% der Fälle nachweisen und zieht in der Regel eine Schrittmacherimplantation nach sich [63, 78]. Die Inzidenz schwankt jedoch sehr stark, je nach verwendetem Klappenmodell. So weist etwa die ES-Klappe mit Raten von 4-6% deutlich niedrigere Werte auf, als es vergleichsweise die MCV-Klappe tut, bei welcher in Studien Inzidenzen von 23-36% nachgewiesen werden konnten [63]. Ursächlich hierfür könnte, wie bereits beschrieben, die unterschiedliche Geometrie der verschiedenen Klappensysteme sein. So ist die MCV z.B. deutlich größer und reicht damit weiter in den LVOT hinein und damit näher an die Strukturen des Reizleitungssystems des Herzens heran als die ES-Klappe. Auch die größere und längere radiale Kraftausübung bezogen auf die Gesamtfläche der MCV könnte hierbei eine entscheidende Rolle spielen [82].

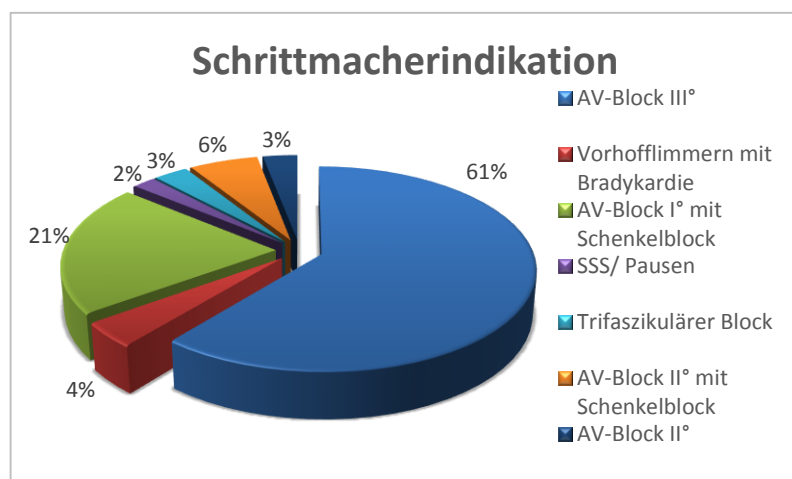
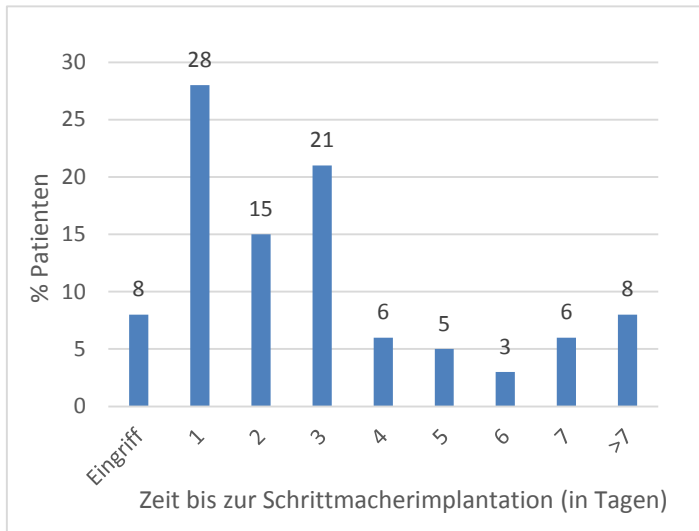


Abbildung 16 - Indikationen zur Schrittmacherimplantation nach TAVI. Adaptiert nach [78]



Der AV-Block stellt den mit Abstand häufigsten Grund für die Implantation eines Schrittmachers nach TAVI dar. Durchschnittlich 61-75% aller Indikationen zur Schrittmacherimplantationen nach TAVI werden aufgrund eines neuentwickelten AV-Block III° gestellt, gefolgt von der symptomatischen Sinusbradykardie und dem AV-Block I° + Linksschenkelblock mit 21-23% [77, 78, 82, 87] (**siehe Abbildung 16**).



**Abbildung 17** – Zeitpunkt der Schrittmacherimplantation nach TAVI. Adaptiert nach [87]

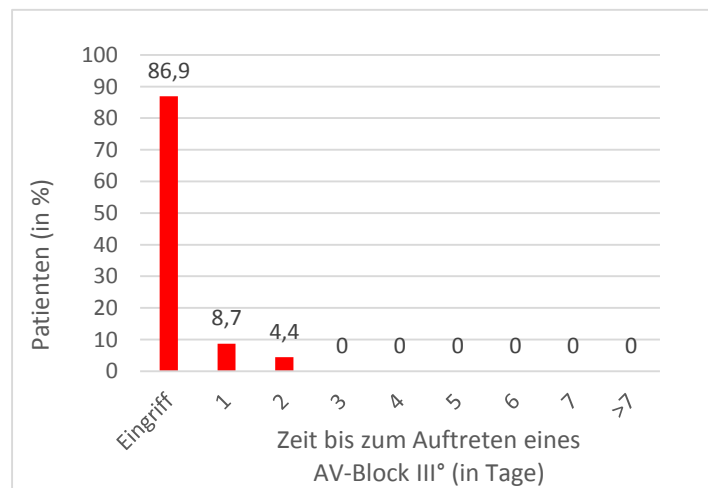
Die Pathophysiologie des AV-Blockes nach TAVI ist der des LSB sehr ähnlich. Auch hier gehen die Experten davon aus, dass die Komponenten des Reizleitungssystems - insbesondere das His-Bündel und der linke Tavana-Schenkel - aufgrund ihrer oberflächlichen anatomischen Lage besonders anfällig für direkte Traumen oder mechanischem Stress, z.B. während der Ballonvalvuloplastie oder der Klappenexpansion, sind [82]. Ähnlich

wie bei den meisten anderen Leitungsstörungen am Herzen zeigt sich auch der AV-Block III° häufig bereits während der Prozedur bzw. innerhalb der ersten 24h nach TAVI (**siehe Abbildung 18**). Auch die Indikation zur Schrittmacherimplantation wird in den meisten Fällen bereits zeitnah nach

Klappenimplantation gestellt und innerhalb der ersten 7 Tage nach TAVI durchgeführt [78, 82] (**siehe Abbildung 17**).

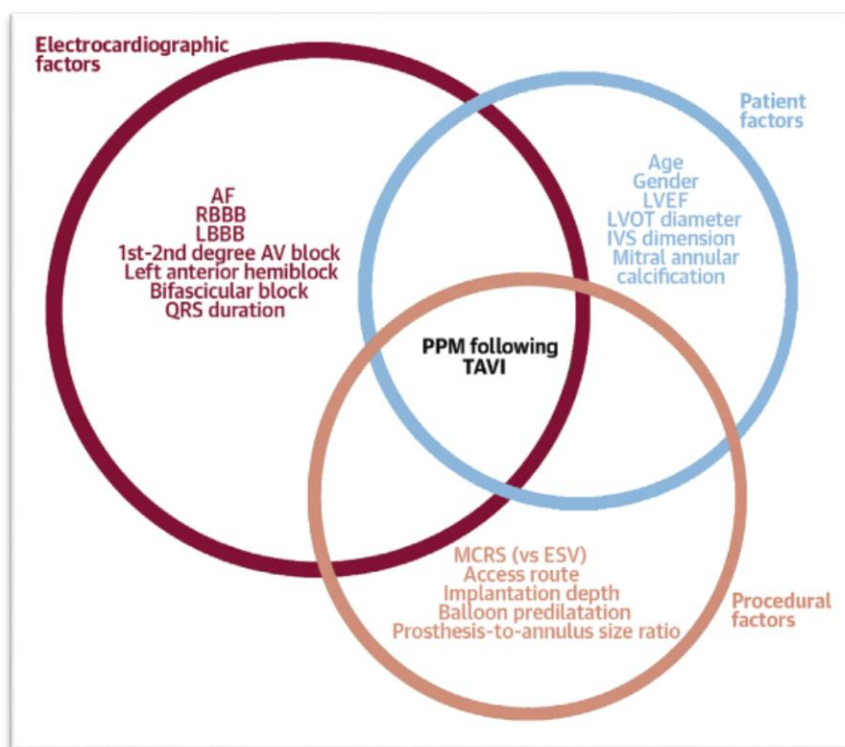
Nicht nur aufgrund der ausgeprägten klinischen Bedeutsamkeit, die mit dem Auftreten eines AV-Block III° mit der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation einhergeht, sondern auch zur Vermeidung wirtschaftlicher Kosten für das Gesundheitswesen ist es

von besonderem Interesse präzise Prädiktoren und Risikofaktoren für das Auftreten einer



**Abbildung 18** – Zeitpunkt des ersten Auftretens eines AV-Block III° nach TAVI. Adaptiert nach [82]

postinterventionellen Schrittmachernotwendigkeit zu identifizieren. In mehreren klinischen Studien hat sich nach derzeitigem Wissensstand besonders das Vorhandensein eines bereits vor TAVI vorbestehenden RSBs als signifikanter Prädiktor hervorgetan [78, 82]. Während 35% der Patienten mit vorbestehendem RSB nach der Klappenimplantation schrittmacherpflichtig werden, liegt der Anteil an Schrittmacherimplantationen bei Patienten ohne RSB nur bei 5,9% [82]. Doch auch die Wahl des Klappenmodells scheint eine wichtige Rolle zu spielen, so zeigen sich bei der Verwendung der ES-Klappenmodelle mit 4-6% vs. 23-36% deutlich niedrigere Inzidenzen im Vergleich zur MCV-Klappe [63]. Auch verfahrensbezogene Werte, wie die Tiefe der Klappenimplantation, dem Auftreten weiterer periprozeduraler Überleitungsstörungen oder ein Missverhältnis zwischen verwendeter Prothesengröße und nativer Aortenannulusfläche, sowie auch patientenspezifische Faktoren, wie z.B. männliches Geschlecht, eine erhöhte Septumsdicke, eine verlängerte QRS-Dauer und das Vorhandensein eines LAHB oder AV-Block I° bereits vor TAVI zeigten sich in Studien als mögliche Risikofaktoren für eine postinterventionelle Schrittmacherpflichtigkeit [78, 88] (siehe Abbildung 19).



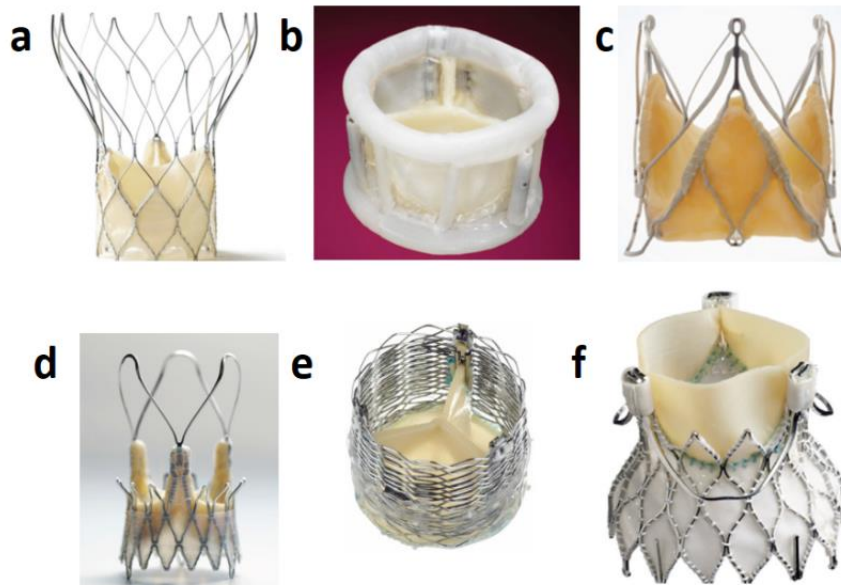
**Abbildung 19** – bisher identifizierte Faktoren, welche mit einer postinterventionellen Schrittmacherpflichtigkeit assoziiert sind

AF=atrial fibrillation; RBBB= right bundle branch block, LBBB=left bundle branch block; LVEF= left ventricular ejection fraction; LVOT=left ventricular outflow tract; IVS= interventricular septum; MCRS= Medtronic CoreValve Revalving system; ESV= Edwards SAPIEN Valve;

Quelle: [88]



## 1.5 Klappensysteme



*Abbildung 20* - Auswahl diverser, momentan auf dem Markt erhältlicher Klappensysteme. **a** St. Jude Medical Portico™ Transcatheter Aortic Heart Valve **b** Direct Flow Medical aortic valve **c** JenaValve™ **d** Symetis Acurate TA™ Aortic Bioprosthesis **e** Sadra Medical Lotus™ aortic valve **f** Medtronic Engager™ Transcatheter Aortic Valve

*Quelle: [110]*

Seit der Einführung der TAVI im Jahr 2002 kam es zu einer stetigen Weiterentwicklung und Verbesserung der verwendeten Klappensysteme und Zugangswege. Derzeit befindet sich neben den bereits genannten Edwards SAPIEN- und Medtronic CoreValve-Prothesen sowie deren Weiterentwicklungen eine Vielzahl verschiedener Klappensysteme auf dem Markt, die sich vor allem in ihrem Aufbau und der verwendeten Implantationstechnik unterscheiden (**vgl. Abbildung 20**). Im klinischen Alltag werden derzeit jedoch nach wie vor überwiegend die ES- und MCV-Klappen eingesetzt. Auch in dieser Studie fand ausschließlich Edwards Lifesciences' Edwards SAPIEN XT-Prothese Verwendung, weswegen im Weiteren vor allen auf diese Klappe näher eingegangen werden soll.

### 1.5.1 Edwards SAPIEN

Das erste Klappensystem für den transvaskulären Aortenklappenersatz von Edwards Lifesciences fand bereits im Jahr 2006 - als eines der ersten Klappensysteme überhaupt - seinen Weg auf den Markt. Sie besteht aus einem ballonexpandierbaren Edelstahlrahmen, in dem 3 Klappensegel aus Rinderperikard, befestigt an einer Polyethylen-Terephthalat (PET)-Einfassung, eingespannt sind [89].



Abbildung 21 – Edwards SAPIEN Klappe  
Quelle: [78]

Die häufig verwendete Edwards SAPIEN XT Klappe, die auch in der hier beschriebenen Studie verwendet wurde, wurde im Jahr 2010 eingeführt. Sie besteht, wie bereits ihr Vorgänger, aus 3 Rinderperikardsegel, welche nun jedoch in einem ballonexpandierbaren Kobalt-Chrom-Rahmen eingefasst sind. Sie ist sowohl für den transfemorale als auch für den transapikale Zugangsweg geeignet und zugelassen [89]. Derzeit gibt es sie in den Größen 20, 23, 26 und 29 mm, womit Patienten mit einem Aortenannulusdiameter von ca. 16-27 mm behandelt werden können. Aufgrund der geringen Rahmenhöhe der SAPIEN-Klappe im Vergleich zu anderen Prothesensystemen reicht die implantierte Klappe in der Regel nicht über die Abgänge der Koronarostien, womit zukünftig notwendige Koronarinterventionen nicht erschwert werden. Untersuchungen im Magnetfeld zeigen, dass die Prothese problemlos in Magnetfeldern mit einer magnetischen Flussdichte von bis zu 3 Tesla verwendet werden kann, wodurch in Zukunft eventuell notwendige MRT-Untersuchungen problemlos am Patienten durchgeführt werden können [90].

Seit 2012 ist auch die SAPIEN 3-Klappe im Handel erhältlich. Im Gegensatz zu ihren Vorgängern besitzt sie eine zusätzliche äußere PET-Randleiste, welche die Rate an paravalvulären Insuffizienzen verringern soll. Dies konnte in ersten Vergleichsstudien mit den Vorgängermodellen bestätigt werden [67, 89].

### 1.5.2 Medtronic CoreValve

Medtronics CoreValve-Klappensystem ist seit 2007 auf dem Markt erhältlich. Bei der Klappe handelt sich um 3 aus Schweineperikard gefertigte Segel, welche an einer

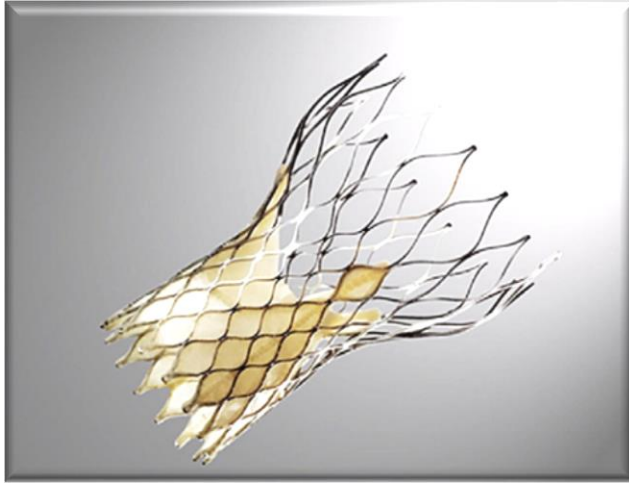


Abbildung 22 – Medtronic CoreValve

Quelle: [78]

Schweineperikardrandleiste befestigt sind. Der Rahmen des Klappensystems besteht aus Nitinol, einer Nickel-Titan-Legierung, welche ein besonderes „Formgedächtnis“ aufweist. Diese Eigenschaft macht sich die MCV-Prothese zunutze, indem sie sich beim Freisetzen der Klappe aufgrund des Formgedächtnisses selbstständig expandiert und von ihrer komprimierten in ihre Ursprungsform übergeht [89].

Die MCV-Klappe besteht aus insgesamt 3 Ebenen mit unterschiedlich starker radialer Kraftausübung. Die untere Ebene ist für die Verankerung der Prothese zuständig und übt eine sehr große radiale Kraft gegen die kalzifizierten Klappensegel aus um somit die Klappe in ihrer angedachten Position zu halten. Die mittlere Ebene beherbergt die implantierte Klappe und ist leicht eingeeengt um nicht die Abgänge der Koronararterien zu verlegen. Die obere Ebene der Prothese übt nur eine sehr geringe radiale Kraft auf die Aortenwand aus und dient vor allem zur Ausrichtung der Klappe in die richtige Position [90].

Derzeit ist Medtronics CoreValve-Klappe in den Größen 23, 26, 29 und 31 mm erhältlich, geeignet für die Behandlung von Patienten mit einem nativen Aortenanulusdiameter zwischen 17 und 29 mm [89]. Mit einer Rahmenhöhe von durchschnittlich 53-55 mm reicht sie vergleichsweise weit bis in die Aorta ascendens hinein und damit auch bis über die Abgänge der Koronarostien, wodurch zukünftige Koronarinterventionen unter Umständen erschwert werden könnten. Untersuchungen im Magnetfeld ergaben, dass die MCV problemlos und sicher in Magnetfeldern mit magnetischen Flussdichten von bis zu 4 Tesla betrieben werden kann, womit die Verwendung von MRT-Untersuchungen in der Zukunft nicht weiter eingeschränkt wird [90].

### **1.5.3 Klappenvergleich**

Sowohl Edwards Lifesciences' SAPIEN XT-, als auch Medtronic CoreValve-Klappe finden derzeit großen Anklang in der minimalinvasiven Aortenklappenimplantationstechnik und sind im klinischen Gebrauch international weit verbreitet. Beide Klappensysteme konnten in Studien bisher sehr gute Ergebnisse aufweisen, bezogen auf den primären Verfahrenserfolg und Mortalitäts- und Komplikationsraten im Vergleich zu konservativen oder chirurgischen Verfahren [46, 60, 69]. Umso interessanter ist der direkte Vergleich der beiden Klappensysteme miteinander, was aktuell jedoch erst in wenigen Studien erfolgt ist.

Neben bauartbedingter Unterschiede zeigt sich einer der größten Unterschiede zwischen beiden Klappensystemen mitunter in der Implantationstechnik selbst. Während bei der ES-Prothese die Klappe mittels eines Ballons expandiert und platziert wird, handelt es sich bei Medtronic CoreValve-Klappe um eine selbstexpandierbare Klappe, welche nach der Freisetzung aufgrund ihres Formgedächtnisses selbstständig in ihre Ursprungsform übergeht.

Des Weiteren muss die Implantation der ES-Klappe bei durch rapid pacing unterstützter Stilllegung der mechanischen Auswurf Funktion des Herzens erfolgen, während die MCV-Prothese ohne rapid pacing implantiert werden kann. Ebenso ist nur bei der MCV-Klappe eine leichte Repositionierung der Klappe möglich [89].

Auch die möglichen Zugangswege unterscheiden sich bei beiden Klappensystemen, wenn auch nur dezent. Während beide Systeme für den transfemorale, transaortale und transaxilläre Zugangsweg geeignet und zugelassen sind, kann nur die ES-Prothese auch transapikal implantiert werden [89].

Neben diesen bauart- und verfahrensbedingten Unterschieden konnten in Vergleichsstudien noch diverse weitere Unterschiede und Gemeinsamkeiten in Bezug auf das Outcome aufgezeigt werden. So traten etwa bei der Verwendung der MCV-Prothese signifikant häufiger Erregungsleitungsstörungen auf. Während die Rate an peri- und postinterventionell neu aufgetretenen Überleitungsstörungen bei Implantation einer ES-Prothese im Durchschnitt zwar recht hoch, aber verhältnismäßig dennoch überschaubar waren, entwickelten bis zu 82% der Patienten mit implantierter MCV-Klappe eine neue Leitungsstörung [81]. Insbesondere die Rate an neu aufgetretenen LSB und AV-Blöcken II-III° mit notwendiger Schrittmacherimplantation ist mit durchschnittlich 3-30% und 4-6% bei ES deutlich niedriger verglichen mit 29-65% und 23-36% bei Verwendung der MCV [63, 79, 80]. Hinzu kommt, dass bei Verwendung der MCV die Leitungsstörung häufiger persistierte als bei der ES-Klappe. So zeigte sich etwa in Studien bei neu aufgetretenem LSB eine 2-fach niedrigere Rückbildungstendenz bei Implantation einer MCV [77]. Ursächlich hierfür könnte

**Tabelle 4 – Vergleich ES- vs. MCV-Prothese**

	<b>Edwards SAPIEN (XT)</b>	<b>Medtronic CoreValve</b>
<i><b>Allgemein:</b></i>		
Material	Rinderperikard	Schweineperikard
Rahmen	Cobalt-Chrom	Nitinol
Implantationstechnik	ballonexpandierbar	selbstexpandierbar
Implantation	bei Asystolie (rapid pacing)	beim schlagendem Herzen
Repositionierung	nicht möglich	möglich
Zugangswege	Transaortal, transapical, transaxilär und transfemoral	Transaortal, transaxilär und transfemoral
FDA	2012	2014
CE - Zulassung	2007	2007
<i><b>Komplikationen:</b></i>		
LSB	3-30%	<b>29-65%</b>
AV-Block I-III°	0-27%	<b>15-44%</b>
SM-Implantation	4-6%	<b>23-36%</b>
Aortenregurgitation	9%	<b>16%</b>
Blutungen (major + minor)	28,1%	22,2%
Vask. Komplikationen	14%	12,8%
Gesamtmortalität	4,1%	5,1%
Kardiovask. Mortalitätsrate	4,1%	4,3%

*Quelle: [65, 82, 83, 91, 92]; signifikante Ergebnisse wurden dickmarkiert hervorgehoben*

die verhältnismäßig größere und länger anhaltende radiale Kraftausübung der MCV auf die Erregungsleitungsstrukturen des Herzens sein [63, 82].

Auch die Rate an postinterventioneller Aortenregurgitation ist bei Verwendung der MCV mit 16% zu 9% signifikant häufiger als beim Gebrauch der ES-Prothese [91]. Viele dieser Studien wurden jedoch noch mit den älteren Klappenmodellen durchgeführt. Den Herstellern zufolge versprechen die neueren, verbesserten Modelle - wie z.B. die CoreValve Evolut-R mit einem verbesserten, zurückziehbaren System und einem verbreiterten Rand, oder die SAPIEN S3 mit einem zusätzlichen Cuff - deutlich niedrigere Raten an paravalvulärer Regurgitation als ihre Vorgänger [92]. Dies konnte zum Teil bereits in ersten Studien nachgewiesen werden, erfordert jedoch noch weitere Untersuchungen [67].

In Bezug auf weitere Komplikationen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Klappensystemen gefunden werden. Sowohl im Gesamtüberleben, als auch in der kardiovaskulär bedingten Mortalität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Klappensystemen. Auch die Rate an Myokardinfarkten, Schlaganfällen, vaskulären Gefäßkomplikationen sowie höhergradigen Blutungen war ähnlich hoch [66, 93].

In der großangelegten CHOICE-Studie zeigte sich bei der Verwendung der MCV-Prothese eine signifikant geringere Implantationserfolgsrate als bei der Verwendung der ES-Klappe [66]. Dies lies sich jedoch in diversen anderen Studien nicht weiter bestätigen. Anstelle einer reduzierten Erfolgswahrscheinlichkeit bei der Verwendung einer MCV zeigten beide Klappensysteme in diesen Studien ähnlich gute Erfolgsraten [93-95].

## 1.6 Vergleich TAVI vs. SAVR

Die chirurgische Klappenimplantation stellt derzeit die Methode der ersten Wahl dar zur Behandlung der höhergradigen, symptomatischen AKS. Die TAVI hingegen wird vorwiegend bei inoperablen bzw. Hochrisikopatienten eingesetzt. Unter anderem aufgrund dieses unterschiedlichen Patientenlientels ist ein Vergleich dieser beiden Methoden nur sehr schwer und mit Vorsicht zu bewerten.

In groß angelegten Vergleichsstudien konnte aufgezeigt werden, dass sowohl die SAVR, als auch die TAVI der konservativen, medikamentösen Therapie überlegen ist [40, 41, 68] (**vgl. Abbildung 4**). Doch auch im direkten Vergleich mit der SAVR zeigte sich die TAVI vielversprechend. So konnte etwa in der PARTNER-A-Studie aus dem Jahr 2011 die Nichtunterlegenheit der TAVI im Vergleich zur SAVR bei Hochrisikopatienten signifikant nachgewiesen werden [46]. In der U.S. CoreValve High Risk-Studie aus dem Jahr 2014 zeigte sich sogar ein geringer Vorteil der TAVI nach 1 Jahr in Bezug auf das Gesamtüberleben. Auch nach einem Follow-Up von 2 Jahren zeigte sich weiterhin ein signifikanter Vorteil im Überleben in dieser Studienpopulation [96]. Diese Überlegenheit konnte jedoch in anderen Arbeiten nicht reproduziert werden. Über die Mehrheit der Studien hinweg zeigte sich bei beiden Verfahren mit ca. 22,3-24,2% (TAVI) bzw. 26,8% (SAVR) eine ähnlich hohe Mortalitätsrate 1 Jahr nach dem Eingriff [46, 97]. Auch nach 2 Jahren, respektive 5 Jahren, ist sie mit 33,9% (TAVI) vs. 35% (SAVR) und 43% (TAVI) vs. 37% (SAVR) verhältnismäßig gleich hoch [41, 64]. Neben dieser Sterblichkeitsrate jedweder Ursache zeigt sich auch der Anteil kardiovaskulärer Todesursachen mit 14,3% (TAVI) zu 13% (SAVR) nach 1 Jahr bei beiden Verfahren sehr ähnlich [46]. Auch die Rate an diversen Komplikationen, wie etwa Myokardinfarkte, Endokarditis oder einem akuten Nierenversagen unterscheidet sich zwischen beiden Verfahren nicht signifikant [46].

In der PARTNER II-Studie konnte zudem gezeigt werden, dass nicht nur bei inoperablen Patienten und Patienten mit hohem OP-Risiko die TAVI der SAVR in Bezug auf das kardiovaskuläre und das Gesamtüberleben ebenbürtig ist, sondern auch bei operablen Patienten mit intermediärem OP-Risiko die TAVI der SAVR in eben diesen Punkten nicht unterlegen ist. Die Rate an kardiovaskulär bedingten Todesfällen zeigte sich in dieser Patientenkohorte mit 3,3% (TAVI) vs. 3,2% (SAVR) nach 30 Tagen und 7,1% (TAVI) vs. 8,1% (SAVR) nach 1 Jahr annähernd gleich hoch. Auch die Mortalitätsrate jedweder Ursache zeigte sich hierbei mit 3,9% (TAVI) vs. 4,1% (SAVR) nach 30 Tagen sowie 12,3% (TAVI) vs. 12,9% (SAVR) gleich hoch [98].

Neben all diesen Gemeinsamkeiten konnten jedoch auch einige Unterschiede festgestellt werden. So zeigte sich etwa bei der Verwendung der offen-chirurgischen Vorgehensweise eine signifikant höhere Anzahl an Patienten mit postoperativ neuauftretendem VHF.

Während bei der TAVI die Rate an VHF 8,6% nach 30 Tagen sowie 12,1% nach 1 Jahr beträgt, leiden nach SAVR durchschnittlich 16% nach 30 Tagen und 17,1% nach 1 Jahr an neuauftretendem VHF [46]. Auch die Rate an großen, postoperativen Blutungsereignissen zeigte sich nach SAVR mit 19,5% vs. 9,3% nach 30 Tagen und 25,7% vs. 14,7% nach 1 Jahr deutlich höher als nach TAVI [46].

Auf der anderen Seite traten bei Verwendung der TAVI mit 17% vs. 3,8% nach 30 Tagen signifikant mehr vaskuläre Komplikationen auf als nach SAVR. Auch die Rate an neurologischen Komplikationen zeigte sich mit 5,5% zu 2,4% bei TAVI deutlich höher als beim chirurgischen Vorgehen [46]. Neuere Studienergebnisse, wie etwa aus der PARTNER II-Studie, weisen unter der Verwendung neuerer Klappenmodelle hierbei jedoch bereits signifikant niedrigere Komplikationsraten auf. So zeigte sich etwa die Rate an großen, vaskulären Komplikationen mit 7,9-9,5% bereits deutlich reduziert, wenngleich jedoch noch immer signifikant erhöht gegenüber der SAVR. Ebenso konnte in der Gruppe der Patienten mit intermediärem OP-Risiko kein signifikanter Unterschied mehr in der Rate an neurologischen Komplikationen festgestellt werden [97, 98].

**Tabelle 5 – Überblick: TAVI vs. SAVR**

	TAVI	SAVR
Mortalitätsrate (over-all)		
nach 1 Jahr	24,2%	26,8%
nach 2 Jahren	33,9%	35%
nach 5 Jahren	43%	37%
Mortalitätsrate (kardiovask.)		
nach 1 Jahr	14,3%	13%
<b>Komplikationen:</b>	<i>30d nach TAVI/SAVR</i>	
Neuaufgetretenes VHF	8,6%	<b>16%</b>
Blutungen (major)	9,3%	<b>19,5%</b>
Vask. Komplikationen	<b>17%</b>	3,8%
Davon major	11%	3,2%
Neurologische Komplikationen	<b>5,5%</b>	2,4%
Major	3,8%	2,1%
Minor	0,9%	0,3%
TIA	0,9%	0,3%
Implantation eines SM	<b>19,8%</b>	7,1%
Paravalvuläre Insuffizienz (moderat oder höher)	<b>12,2%</b>	0,9%
Aufenthaltsdauer		
Intensivstation	3	<b>5</b>
insgesamter Index-Krankenhausaufenthalt	8	<b>12</b>

*Quelle: [41, 46, 64, 69], signifikante Werte wurden hervorgehoben*

Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass nach TAVI signifikant häufiger die Implantation eines permanenten Schrittmachers nötig war. Während die Rate an neuimplantierten SM innerhalb der ersten 30 Tage nach SAVR nur ca. 7,1% betrug, waren es nach TAVI ganze 19,8% [69]. Jedoch ist hier auch die Wahl der Prothese zu berücksichtigen.

So konnte etwa in neueren Studien, wie etwa der PARTNER II-Studie unter Verwendung der Edwards SAPIEN XT-Prothese, dieser Unterschied nicht festgestellt werden. Die Rate an



neuimplantierten Schrittmachern wies hierbei mit ca. 6,8-8,5% nach 30d keinen signifikanten Unterschied mehr zur chirurgischen Vorgehensweise auf [97, 98].

Auch die Rate an paravalvulärer Insuffizienz zeigte sich mit 12,2% vs. 0,9% innerhalb der ersten 30 Tage nach Eingriff deutlich häufiger nach TAVI [46].

Im Gegensatz zum chirurgischen Klappenersatz konnte jedoch bei Verwendung des kathetergestützten Vorgehens eine signifikant kürzere Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation nachgewiesen werden. Während nach chirurgischem Aortenklappenersatz die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation 5 Tage betrug, waren es nach TAVI lediglich 3. Doch nicht nur die Zeit der Intensivbetreuung, auch der gesamte Index-Krankenhausaufenthalt zeigte sich nach SAVR mit durchschnittlich 12 vs. 8 Tage deutlich verlängert [46].

In Bezug auf die Kosten für das Gesundheitswesen und die Krankenkassen führte dies jedoch nicht zu einem signifikanten Unterschied. Während die SAVR durchschnittlich mit etwa 96.000 Dollar nach 1 Jahr zu Buche schlägt, kommt die TAVI auf vergleichbare 94.000 - 106.000 Dollar [99].

## 2. Zielsetzung

Das Auftreten von Herzrhythmusstörungen – insbesondere eines Schenkelblocks - nach TAVI ist keine Seltenheit. In zahlreichen Studien konnte dies, wie oben aufgeführt, bereits nachgewiesen werden. Fraglich ist derzeit jedoch noch ob, und falls ja in wie fern, diese neuentstandenen Rhythmusstörungen sich auf das Langzeit-Outcome, im Speziellen auf das Langzeitüberleben, des Patienten auswirken. Dies wird aktuell in der Fachwelt noch heiß und kontrovers diskutiert und ist Gegenstand aktueller Forschung.

Unter anderem wegen eben dieser möglichen Auswirkung auf das Langzeitüberleben ist es umso wichtiger konkrete, objektivierbare Faktoren zu finden, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Herzrhythmusstörung nach TAVI erhöhen. In Studien hierzu konnten bereits Prädiktoren, wie etwa das Vorhandensein eines RSB oder die Implantationstiefe, ausfindig gemacht werden. Jedoch wurden bisher nur wenige dieser Studien mit einer ballonexpandierbaren Klappenprothese (BEV) durchgeführt, welche aufgrund ihrer Implantationstechnik und ihrer besonderen Eigenschaften - wie etwa der kürzeren Rahmenhöhe bei der Edwards SAPIEN XT Klappe - möglicherweise andere Ergebnisse aufweist. Untersuchungen, die hierbei sowohl elektrokardiographische als auch computertomographische Daten erheben und miteinander kombinieren sind derzeit rar.

Eben diesen Fragen und dem aktuell vorherrschenden Mangel an prädiktiven kombinierten EKG- und CT-Werten für das Entstehen eines LSB bei Verwendung einer BEV wollten wir mit dieser Studie auf den Grund gehen und genauer untersuchen. Die Ziele dieser Studie hier waren:

- Feststellung der Inzidenz neuauftretener Herzrhythmusstörungen (insbesondere: permanenter LSB, AV-Block I°-III°) bei Verwendung einer BEV.
- Feststellung der Langzeit-Mortalität (insgesamt und kardiovaskulär) nach 1 Jahr.
- Bestätigung bisher gefundener und Identifizierung neuer Prädiktoren für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen nach TAVI mit einer BEV, mit Hauptaugenmerk auf computertomographischen und elektrokardiographischen Daten – einzeln und in deren Kombination.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Studiendesign

##### 3.1.1 Patientenpopulation

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 379 Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose zusammen, bei denen laut Einschätzung eines interdisziplinären Herzteams die vorrangige chirurgische Behandlung mittels operativem Aortenklappenersatz entweder nicht möglich war oder nicht empfohlen wurde. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien reduzierte sich die endgültige Patientenzahl auf insgesamt 225 Personen (vgl. **Abbildung 24**)

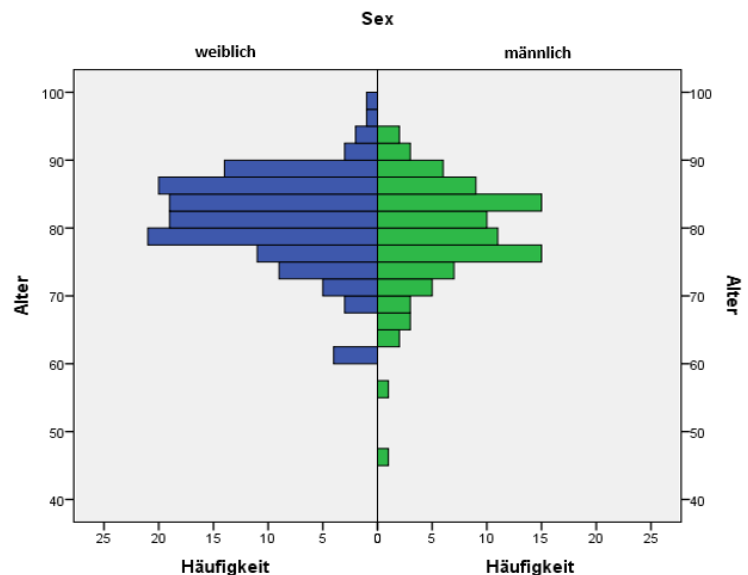


Abbildung 23 – Verteilung der Probanden anhand von Alter und Geschlecht

Viele der Patienten waren bereits in einem fortgeschrittenen Alter mit einem Durchschnitt von ca. 80,4 Jahren. Die Geschlechterverteilung betrug 58,7% weibliche und 41,3% männliche Patienten (**siehe Abbildung 23**). Kardiale Risikofaktoren und Nebenerkrankungen wie Diabetes mellitus (31,3% der Patienten), arterieller Hypertonus (82,1%), Nikotinabusus

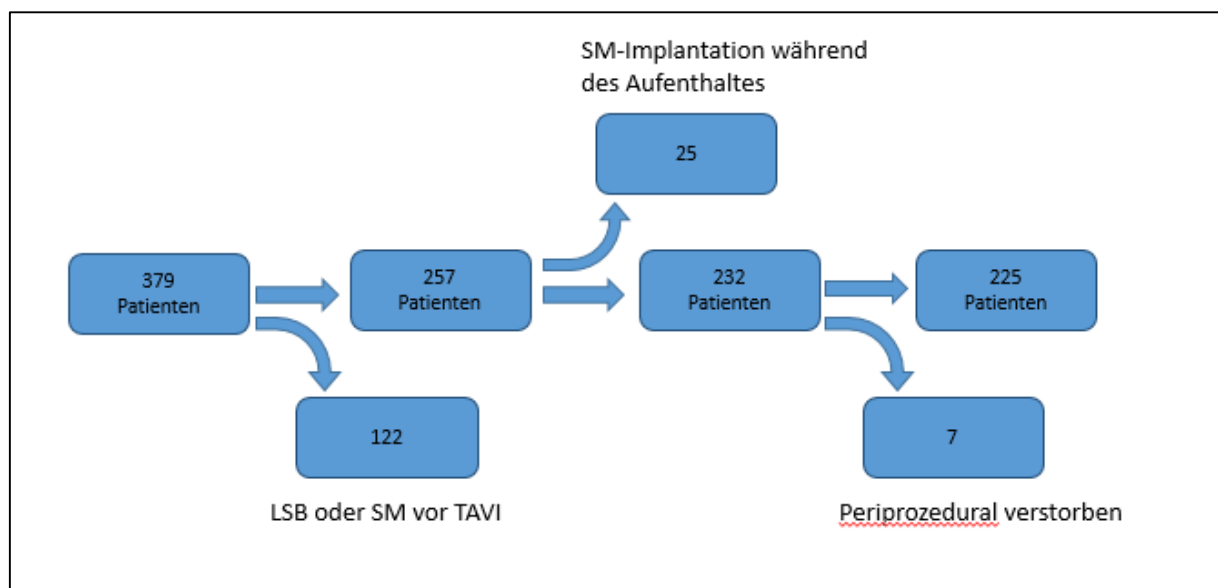


Abbildung 24 – Entwicklung der Patientenpopulation

(21,4%), KHK (58,9%), COPD (11,6%), Niereninsuffizienz (5,8%), sowie Herzinfarkte mit Stent-Implantation oder Bypass-Versorgung in der Vorgeschichte (12,1%) waren häufig anzutreffen und nicht selten mit der Grund für die Inoperabilität der Patienten. **Tabelle 1** zeigt einen Überblick über die wichtigsten Baseline-Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs.

### 3.1.2 Einschlusskriterien

Alle Patienten mit einer hochgradigen, symptomatischen AKS, die laut Einschätzung eines erfahrenen, interdisziplinären Herzteams als inoperabel eingestuft wurden oder bei denen nach sorgfältiger Abwägung der individuellen Risiken das kathetergestützte Implantationsverfahren bevorzugt wurde, eigneten sich als potentielle Kandidaten für die hier vorliegende Studie. Eingeschlossen in die Studie wurden hierbei alle Patienten, welche im Zeitraum Mai 2010 bis September 2013 unter lokaler Anästhesie eine TAVI im Klinikum Großhadern bekommen hatten. Zudem wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine ES-XT-Prothese bekommen sollten. Patienten die mit anderen Klappenimplantaten, wie z.B. der MCV-Prothese, versorgt werden sollten, wurden nicht berücksichtigt.

### 3.1.3 Ausschlusskriterien

Zu den absoluten Ausschlusskriterien zählte, neben der Verwendung einer anderen Klappenprothese als der ES-XT Prothese, unter anderem ein bereits vor der Intervention bestehender LSB oder AV-Block III°. Auch Patienten, die bereits vor Klappenimplantation einen Schrittmacher hatten oder periinterventionell im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes einen Schrittmacher implantiert bekamen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Ebenso auch alle Patienten, die periprozedural verstorben sind, da hier keine EKG-Daten nach dem Eingriff erhoben werden konnten.

	Patienten (n=225)
<i>Allgemeine klinische Charakteristika</i>	
<b>Alter (Jahre)</b>	80,4 ± 7,3
<b>Geschlecht (männl.)</b>	41,3
<b>Log. Euroscore</b>	17,2 ± 11,1
<b>NYHA-Stadium &gt; II</b>	54,7
<i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</i>	
<b>Art. Hypertonus</b>	82,1
<b>Diabetes mellitus</b>	31,3
<b>Raucher</b>	21,4
<b>Hyperlipoproteinämie</b>	51,8
<i>Vorgeschichte</i>	
<b>KHK</b>	58,9
<b>AMI</b>	12,1
<b>PCI</b>	37,5
<b>Bypass</b>	8,5
<b>Schlaganfall</b>	16,1
<i>Weitere</i>	
<b>COPD</b>	11,6
<b>paVK</b>	9,8
<b>Terminale Niereninsuff./Dialyse</b>	5,8

*Tabelle 1 – Klinische Baseline-Patientencharakteristika; alle Werte, soweit nicht anders angegeben in % und auf eine Dezimalstelle gerundet.*

### **3.1.4 Endpunkte**

Der primäre Endpunkt der Studie bestand im Auftreten eines neuentwickelten LSB. Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, die kardiovaskuläre Mortalität, sowie das Auftreten von weiteren Rhythmusstörungen, insbesondere AV-Block Grad I°-III°, RSB und Vorhofflimmern gewählt.

### **3.2 Patientennachsorge**

Die Patientennachsorge wurde zu 3 Zeitpunkten durchgeführt: nach 1 Monat, 6 Monaten und 12 Monaten post TAVI. Anschließend erfolgte sie im jährlichen Abstand. Sie bestand entweder aus einer klinischen, ambulanten Vorstellung des Patienten oder alternativ aus einem telefonischen Kontakt. Zu diesen definierten Zeitpunkten wurde vorwiegend überprüft, wie sich der klinische Zustand des Patienten entwickelt hat, ob es zu erneuten Symptomen einer Aortenklappenstenose, wie etwa Synkopen, Angina Pectoris oder Belastungsdyspnoe, gekommen war und ob, und falls ja weswegen, er in einer Klinik behandelt werden musste. Im Falle eines klinischen Aufenthaltes im Bereich der Follow-Up-Zeit wurde hierbei der jeweilige Arztbrief sowie die wichtigsten, die Endpunkte der Studie betreffenden, Untersuchungsergebnisse angefordert und ausgewertet. Weitere Punkte der Patientennachsorge waren: Todesdatum und -ursache (falls erforderlich), weitere Symptome, andere neu aufgetretene Erkrankungen (insbesondere Schlaganfall, Herzinfarkt, Dialyse, Operationen, perkutane Eingriffe), Medikation (aktuell und im Verlauf), Rehospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer oder nichtkardiovaskulärer Ursachen sowie Fragen zur aktuellen, subjektiv empfundenen Lebensqualität.

### 3.3 Materialien

#### 3.3.1 EKG

Bei allen Patienten wurde ein 12-Kanal-EKG mit den Extremitätenableitungen I, II, III, aVR, aVL und aVF sowie den Brustwandableitungen V1-V6 abgeleitet. Der Papiervorschub betrug i.d.R. 50 mm/s. Bei allen Patienten wurde zu mindestens 3 Zeitpunkten jeweils ein EKG geschrieben: vor TAVI, unmittelbar nach dem Eingriff sowie bei Entlassung.

Betrachtet wurden hierbei vor allem der Lagetyp, der Herzrhythmus, die Herzfrequenz, die PQ-/QRS-/QT-Zeit sowie die QRS-Morphologie.

#### 3.3.2 CT

Die computertomographische Bildgebung wurde mit dem SOMATOM® Definition Flash (Siemens Healthcare AG) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein 256-Schichten-Flash-CT mit zwei Röntgenröhren, die gleichzeitig um den Körper des Patienten rotieren und dadurch mit einer Reduktion der Strahlenbelastung einhergeht. Mit einer Tischvorschubgeschwindigkeit von 430 mm/s und einem zeitlichen Auflösungsvermögen von 75 ms ermöglicht es schnelle und qualitativ hochwertige Aufnahmen des Herzens innerhalb nur eines Herzschlages.

Die Durchführung der Bildaufnahmen erfolgte gemäß den aktuell geltenden Empfehlungen und Protokollen zur standardisierten Ausmessung des Aortenannulus [100, 101].

#### 3.3.3 Verwendete Klappenprothese

Bei allen Patienten in dieser Studie wurde der transfemorale Aortenklappenersatz mittels einer Edwards SAPIEN XT - Prothese durchgeführt. Hierbei handelt es sich um eine ballonexpandierbare Klappenprothese der Firma Edwards Lifesciences, welche bereits im Jahr 2010 für den Einsatz beim Klappenersatz bei inoperablen oder Hochrisikopatienten in Europa zugelassen wurde. Im Juni 2014 erhielt sie die Zulassung für den US-Markt durch die FDA. Zudem erhielt das Edwards SAPIEN XT-Device Anfang 2014 die CE-Kennzeichnung für den Einsatz bei valve-in-valve Implantationen im

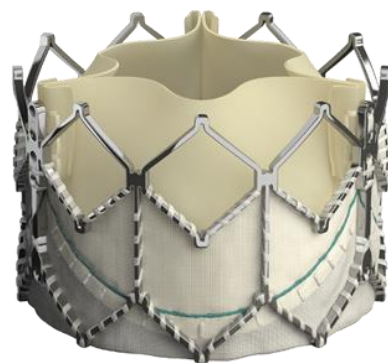


Abbildung 25 - Edwards SAPIEN XT Transkatheter Heart Valve

Quelle: <http://standrewhospital.com.au/services/heart-valve-program/tavi>  
Stand: 23.07.2017

europäischen Raum, sowie im Oktober 2015 die FDA-Zulassung für selbige Indikation in den USA.

Die Edwards SAPIEN XT – Prothese ist derzeit in 4 verschiedenen Größen verfügbar (20 mm, 23 mm, 26 mm, sowie 29 mm) und kommt bei Anulusgrößen von ca. 16-27 mm zum Einsatz. Sie besteht aus 3 Rinderperikardsegeln, eingefasst in einem ballonexpandierbaren Kobalt-Chrom-Rahmen. Die Implantation der Prothese kann sowohl transfemoral als auch transaortal oder transapikal erfolgen. In dieser Studie wurde hierfür ausschließlich der transfemorale Zugangsweg verwendet.



## **3.4 Definitionen**

### **3.4.1 EKG-spezifisch**

#### **Linksschenkelblock**

Als Kriterium für einen kompletten LSB bei der Auswertung der EKG's galt eine Verlängerung des QRS-Komplexes  $\geq 120$  ms, eine M-förmige Veränderung des QRS-Komplexes in I, aVL, V5 und V6 mit verspätetem oberem Umschlagspunkt  $> 55$  ms, sowie ein tiefes S in V1-V3.

Bei einer QRS-Dauer zwischen 110-119 ms bei ansonsten gleichen Zeichen des eben beschriebenen Blockbildes, wurde dies als inkompletter Schenkelblock gewertet.

Bei Vorhandensein eines überdrehten Linkslagetyps sowie einer tiefen S-Zacke in V6, bei einer QRS-Dauer von  $\leq 120$  ms, wurde die Diagnose eines LAHB gestellt.

Ein linksposteriorer Hemiblock hingegen lag bei Auftreten eines Rechtstyps bzw. eines überdrehten Rechtstyps bei einer QRS-Dauer von  $\leq 120$  ms vor. Zudem zeigt sich meist eine tiefe S-Zacke in den Ableitungen I und aVL sowie eine kleine Q-Zacke in II, III und aVF.

#### **Rechtsschenkelblock**

Kriterien für die Diagnosestellung eines kompletten RSB waren, neben einer Verbreiterung des QRS-Komplexes auf  $\geq 120$  ms, ein M-förmiger QRS-Komplex in V1 und V2, ein verspäteter oberer Umschlagspunkt ( $> 30$  ms), ein tiefes S in den Ableitungen I, aVL, V5 und V6 sowie eine Diskordanz des Kammerendteils zum QRS-Komplex.

Von einem inkompletten RSB sprach man, bei typischen rechtschenkelblockartigen EKG-Veränderungen, wenn die QRS-Zeit zwischen 110-119 ms lag.

#### **AV-Block**

Bei der Diagnosestellung eines AV-Blockes unterschieden wir, gemäß den allgemeinen Definitionskriterien, 3 verschiedene Schweregrade. Ein AV-Block I° lag bei PQ-Zeiten  $> 200$  ms vor. Bei kontinuierlicher Verlängerung der PQ-Zeit bis hin zum Ausfall eines QRS-Komplexes wurde die Diagnose eines AV-Block II° (Typ Wenkenbach) gestellt. Ebenso auch beim plötzlichen Ausfall eines QRS-Komplexes, bei ansonsten konstanten PQ-Zeiten (Typ Mobitz). Waren die P-Wellen komplett unabhängig von den QRS-Komplexen im EKG anzutreffen, galt dies als AV-Block III°.

#### **Vorhofflimmern**

VHF zeigte sich im EKG durch das Fehlen von P-Wellen, bei zugleich unregelmäßigen RR-Intervallen. Die isoelektrische Grundlinie wies hierbei häufig sogenannte „Flimmerwellen“ auf.

Bei Vorhandensein rasch aufeinanderfolgender, regelmäßiger, „sägezahnartiger“ P-Wellen mit einer Frequenz von 250-400/min, bei relativ konstantem RR-Intervall, wurde dies als Vorhofflattern gewertet.

### **3.4.2 Überleben/Mortalität**

#### **Tod kardialer Genese**

Als Tod kardialer Genese wurde der Tod durch folgende Ursachen angesehen:

1. Akuter Myokardinfarkt
2. Arrhythmien oder Erregungsüberleitungsstörungen
3. Ableben in Folge prozedurbedingter Komplikationen, einschließlich Herzruptur, Perikardtamponade, Aortendissektion oder vaskuläre Blutungen
4. Jeder Todesfall, bei der eine kardiale Genese nicht sicher ausgeschlossen werden konnte

#### **Tod nicht-kardialer Genese**

Der Tod nicht-kardialer Genese wurde definiert als Todesfall, der nicht die oben definierten Kriterien für einen kardialen Tod erfüllt.

### **3.4.3 Weitere**

#### **NYHA**

Die Einteilung der Herzinsuffizienz der Patienten erfolgte anhand der NYHA-Klassifikation der New York Heart Association:

NYHA I	keine Einschränkung der Leistungsfähigkeit bei normaler, alltäglicher Belastung.
NYHA II	leichte Einschränkung der Leistungsfähigkeit. Beschwerdefreiheit in Ruhe und bei leichter Belastung. Symptome treten vor allem bei schwerer Belastung auf.
NYHA III	starke Einschränkung der Leistungsfähigkeit. Symptome treten bereits bei leichter körperlicher Belastung auf. In Ruhe jedoch noch beschwerdefrei.
NYHA IV	bereits in Ruhe Auftreten von Beschwerden.

#### **Schweregrad der AS**

Leicht: mittlerer Druckgradient < 25 mmHg; KÖF > 1,5 cm<sup>2</sup>; v<sub>max</sub> < 3,0 m/s

Mittelgradig: mittlerer Druckgradient 25-50 mmHg; KÖF 1,0-1,5 cm<sup>2</sup>; v<sub>max</sub> 3,0-4,0 m/s

Schwer: mittlerer Druckgradient > 50 mmHg; KÖF < 1,0 cm<sup>2</sup>; v<sub>max</sub> > 4,0 m/s

(v<sub>max</sub>= maximaler transvalvuläre Flussgeschwindigkeit, KÖF= Klappenöffnungsfläche)

## **Raucherstatus**

Raucher: aktiver Nikotinkonsum, bzw. Rauchende nicht länger als 6 Monate zurückliegend

Nichtraucher: noch nie im Leben geraucht, bzw. nach der WHO-Definition auch Ex-Raucher, die seit über 10 Jahren nikotinabstinent sind

Ex-Raucher: letzter Nikotinkonsum ist länger als 6 Monate her

## **Diabetes mellitus**

Patienten mit dokumentiertem pathologischem Nüchternblutzuckerwert oder Glukosetoleranztest, gemäß den Kriterien der WHO.

Ebenso bei bereits zum Aufnahmezeitpunkt vordiagnostiziertem Diabetes mellitus unter diätetischer Einstellung oder medikamentöser Therapie mit Insulin oder oralen Antidiabetika.

## **Kalzifikationsgrad des Aortenannulus**

Die Festlegung des Kalzifikationsgrades des Aortenannulus erfolgte semiquantitativ.

Grad 1 = keine Kalzifikationen

Grad 2 = milde Kalzifikationen (kleine, isolierte Herde)

Grad 3 = moderate Kalzifikationen (multiple, große Herde)

Grad 4 = hochgradige Verkalkungen (extreme Kalzifikation der gesamten Zirkumferenz)

## **Area Cover Index (ACI)**

Der Area Cover Index wurde zur Feststellung der Kongruenz zwischen Aortenannulus und Klappenprothese verwendet und wurde wie folgt definiert:

$$ACI = 100 \times \frac{\text{Klappenprothesenöffnungsfläche} - \text{Annulusfläche (CT)}}{\text{Klappenprothesenöffnungsfläche}}$$

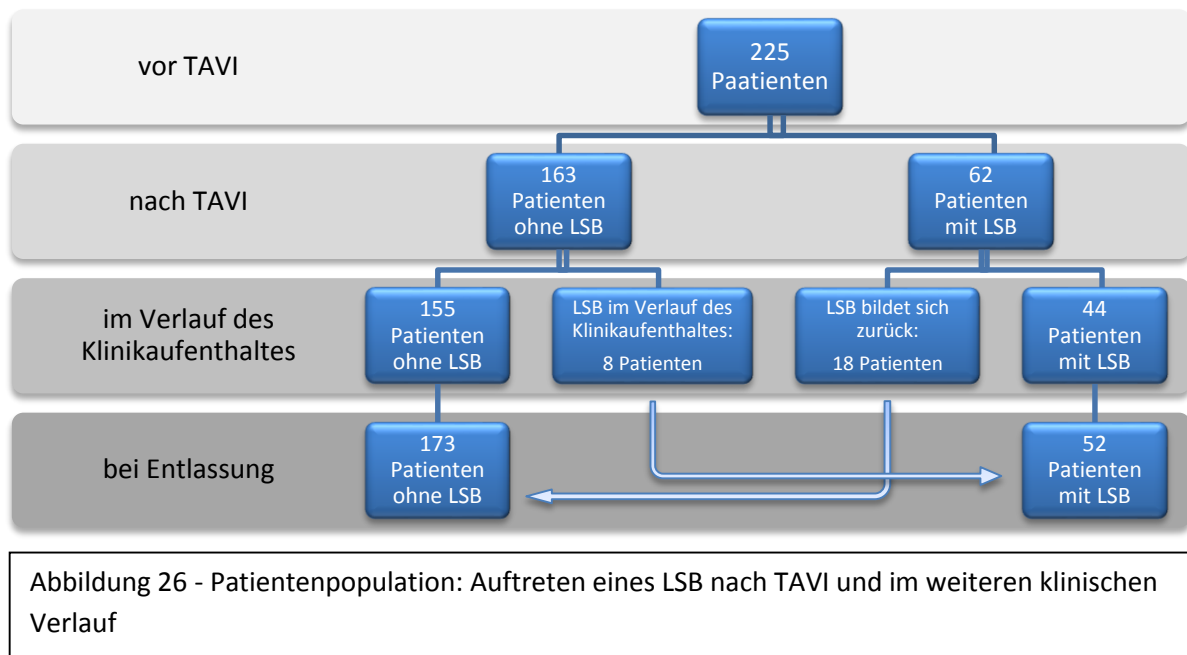
### 3.5 Statistik

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Nominale Variablen werden als Häufigkeiten und in Prozentwerten angegeben und wurden mittels Chi-Quadrat- oder Fisher-Yates-Test miteinander verglichen und auf Unabhängigkeit überprüft. Die Odds-Ratio sowie das 95%-Konfidenzintervall sind, sofern hilfreich und passend, mitangegeben. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Zur Testung auf das Vorliegen einer Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test angewandt. Für ordinalskalierte Variablen wurde der One-Way ANOVA mit Post-Hoc-Bonferroni-Korrektur verwendet.

Die logistische Regressionsanalyse schloss alle Variablen mit einem P-Wert  $\leq 0,05$  in der univariablen Analyse ein. Für die Durchführung der NAP-LSB-Analyse (Analyse der Patienten mit neu aufgetretenem, permanenten Linksschenkelblock) wurde hierbei ein Maximum von 5 Variablen erlaubt. Cut-off Werte für die Regressionsvariablen wurden mittels ROC-Analyse und Youden's Index festgelegt. Alle Tests waren zweiseitig. Für alle Überlegenheits-Tests wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau  $\alpha$  von 5% ( $\alpha = 0,05$ ) verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Inzidenz von Rhythmusstörungen



Bei der Auswertung der EKG-Daten zeigte sich bei 20 der 225 Patienten ein neuauftretener AV-Block I°. Während die Prävalenz in der Studiengruppe vor TAVI 12,9% betrug (29/225), so erhöhte sie sich nach TAVI auf 21,8% (49/225), was einer Zunahme um etwa 9% entspricht. Die durchschnittliche PQ-Zeit erhöhte sich hierbei signifikant um durchschnittlich 10 ms.

Keiner der Patienten aus unserer Studienkohorte wies postinterventionell einen AV-Block II° auf und auch ein AV-Block III° zeigte sich lediglich bei 2 Patienten (ca. 1%).

VHF trat bei insgesamt 9 Patienten (4%) periprozedural neu auf.

Ein neuauftretener LSB nach TAVI mit einer BEV zeigte sich in dieser Studie bei 31,1% der untersuchten Patienten (70/225). Bei 25,7% (18/70) dieser Patienten handelte es sich hierbei nur um einen transienten LSB, der sich noch während des Index-Krankenhausaufenthaltes wieder zurückbildete. 3,6% (8/225) aller untersuchten Patienten wiederum entwickelten nach anfänglich unauffälligem EKG-Befund direkt nach TAVI erst im weiteren Klinikaufenthalt einen LSB. Zum Zeitpunkt der Entlassung zeigte sich bei insgesamt 23,1% (52/225) aller Patienten ein neuauftretener, permanenter LSB (**vgl. Abbildung 26**). Entsprechend der Definition des LSB wiesen die Patienten mit Schenkelblock hierbei eine signifikant längere QRS-Dauer im EKG auf als die Patienten ohne ( $141 \pm 21$  ms vs.  $113 \pm 28$  ms,  $p < 0,001$ ).

## 4.2 Überlebensraten/ Mortalität

Die mittlere Follow-Up-Zeit der Patienten betrug 562 Tage. Bei 97,8% der Patienten konnte das 1-Jahres-Follow-Up erhoben und ausgewertet werden (vgl. **Abbildung 27**). Hierbei zeigte sich -

bezogen sowohl auf die Gesamtmortalität als auch auf die kardiovaskulär bedingte Mortalität - kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen der NAP-LSB-Kohorte und der Non-NAP-LSB-Gruppe 12 Monate nach TAVI (vgl. **Abbildung 28**). Die Mortalitätsrate

jeglicher Ursache betrug im 1-Jahres-Follow-Up 15,6% (n=27/173) in der Patientengruppe ohne und 9,6% (n=5/52) in der Gruppe mit neuauftretendem LSB (p=0,315). Die kardiovaskulär bedingte Mortalitätsrate belief sich auf 4,6% (n=8/173) in der Gruppe ohne und 5,8% (n=3/52) in der Gruppe mit neuauftretendem LSB (p=0,737).

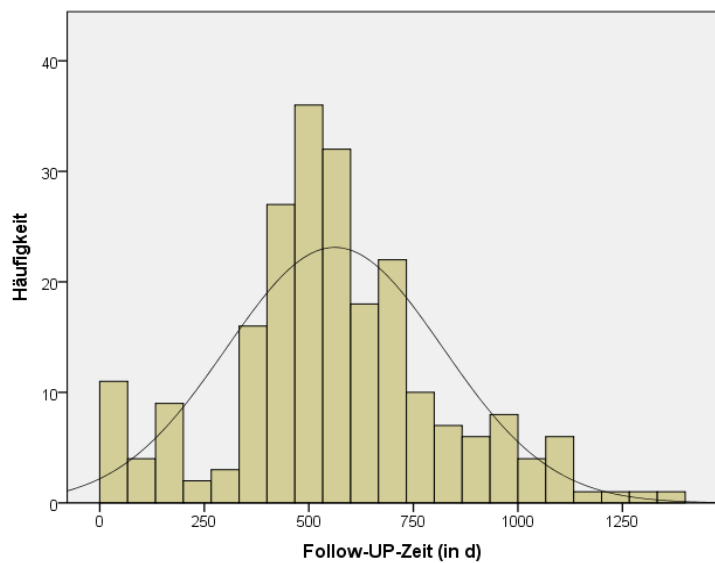


Abbildung 27 – Follow-Up-Zeit

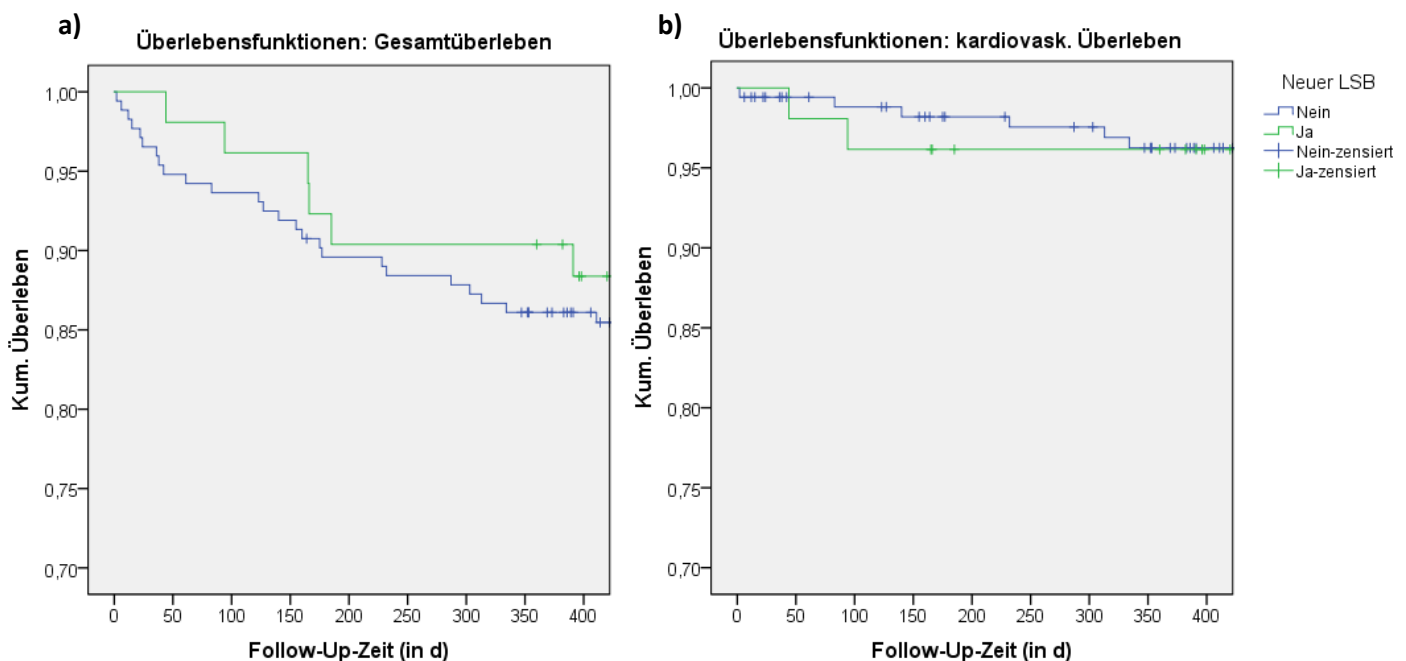


Abbildung 28 – Überlebensraten im Vergleich: grüne Linie – neuer LSB; blaue Linie: kein LSB;  
a) Gesamtüberleben b) kardiovaskuläres Überleben

Die Rate an Patienten mit plötzlichem Herztod oder Tod unbekannter Ursache betrug 9,8% (n=17/173) in der Non-NAP-LSB-Gruppe, sowie 3,8% (n=2/52) in der NAP-LSB-Gruppe.

Auch unter Berücksichtigung der Patienten mit nur transientem LSB zeigte sich im 1-Jahres-Follow-Up kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Gesamtmortalität (14,3% vs. 14,2%,  $p=0,985$ ). Dasselbe gilt auch für die kardiovaskulär bedingte Mortalität (7,1% vs. 3,9%,  $p=0,292$ ) sowie für die Rate an plötzlichen Herztoden und Tod unbekannter Ursache (7,1% vs. 9,0%,  $p=0,637$ ).

## 4.3 Prädiktorenanalyse

### 4.3.1 Klinische Charakteristika

Bei der Analyse der erhobenen klinischen Parameter vor TAVI konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden zwischen der Gruppe an Patienten, die postinterventionell einen neu aufgetretenen LSB entwickelt hatten und der Gruppe derer, die keinen LSB nach TAVI aufwiesen. In **Tabelle 2** werden die wichtigsten klinischen Charakteristika aufgeführt, die hierbei von besonderem Interesse waren und genauer betrachtet wurden.

	Mit perm. LSB nach TAVI (n=52)	Ohne perm. LSB nach TAVI (n=173)	p-Wert
<i>Allgemeine klinische Charakteristika</i>			
Alter (Jahre)	80,9 ± 6,6	80,3 ± 7,5	0,948
Geschlecht (männl.)	32,7	43,9	0,149
Log. Euroscore	16,9 ± 9,9	17,3 ± 11,5	0,958
NYHA-Stadium > II	57,7	53,8	0,622
<i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</i>			
Art. Hypertonus	84,6	81,4	0,595
Diabetes mellitus	38,5	29,1	0,200
Raucher	23,1	20,1	0,741
Hyperlipoproteinämie	55,8	50,6	0,512
<i>Vorgeschichte</i>			
KHK	67,3	56,4	0,161
AMI	5,8	14,0	0,112
PCI	46,2	34,9	0,141
Bypass	7,7	8,7	0,816
Schlaganfall	19,2	15,1	0,479
<i>Weitere</i>			
COPD	11,5	11,6	0,986
paVK	5,8	11,0	0,262
Terminale Niereninsuff./ Dialyse	5,8	5,8	0,990

Tabelle 2 – Klinische Baseline-Patientencharakteristika; alle Werte, soweit nicht anders angegeben in %.



### 4.3.2 EKG

Bei der Auswertung der EKG-Daten zeigte sich zum Zeitpunkt vor TAVI, neben einer erhöhten Anzahl an Patienten mit RSB in der Non-NAP-LSB-Gruppe im Vergleich zur NAP-LSB-Gruppe, vor allem mit 23,1% zu 9,8% ( $p=0,012$ ) eine signifikant höhere Rate an AV-Blöcken I° in der NAP-LSB-Kohorte (vgl. **Abbildung 29**). Der Zuwachs an neuentwickelten AV-Blöcken I° jedoch war mit jeweils ca. 10% in beiden Gruppen in etwa gleich groß. Neben diesen Befunden konnten ansonsten keine weiteren, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen im präinterventionellen EKG erhoben werden (vgl. **Tabelle 3**).

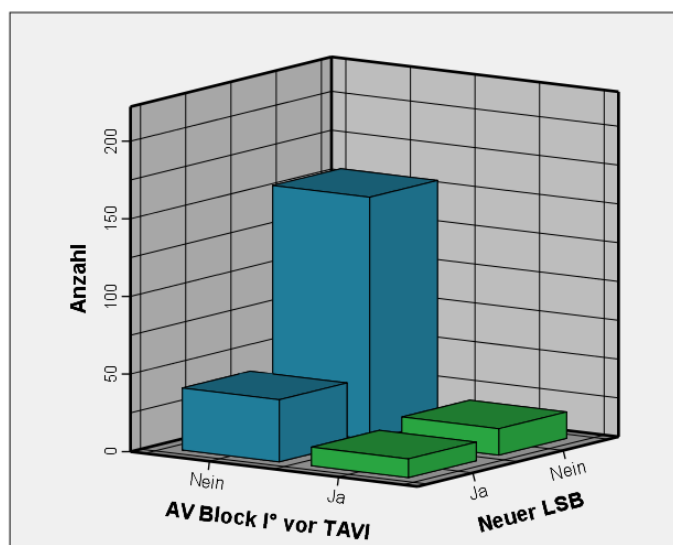


Abbildung 29 – Verhältnis AV-Block I° vor TAVI zu neuauftretendem LSB

	Mit perm. LSB nach TAVI (n=52)	Ohne perm. LSB nach TAVI (n=173)	p-Wert
<i>Elektrokardiographische Baseline-Daten</i>			
<b>Sinusrhythmus</b>	82,7	79,8	0,641
<b>Vorhofflimmern</b>	17,3	19,1	0,774
<b>AV-Block I°</b>	23,1	9,8	0,012
<b>AV-Block II°</b>	0,0	0,0	1
<b>RSB</b>	0,0	8,8	0,034
<b>PQ-Zeit (ms)</b>	190	181	0,119
<b>QRS-Zeit (ms)</b>	97	104	0,446
<b>QT-Zeit (ms)</b>	404	402	0,634

Tabelle 3 – EKG-Baseline-Patientencharakteristika; alle Werte, soweit nicht anders angegeben, in %.

### 4.3.3 CT

In der Analyse der CT-Daten wies die NAP-LSB-Gruppe einen kürzeren Abstand zwischen Klappenanulus und Abgang der Koronararterien auf als in der Vergleichsgruppe (11,8 mm vs. 13,1 mm ( $p=0,031$ ) für die linke und 12,9 mm vs. 14,0 mm ( $p=0,042$ ) für die rechte Koronararterie). Ebenso zeigte sich in der NAP-LSB-Kohorte ein höherer Area Cover

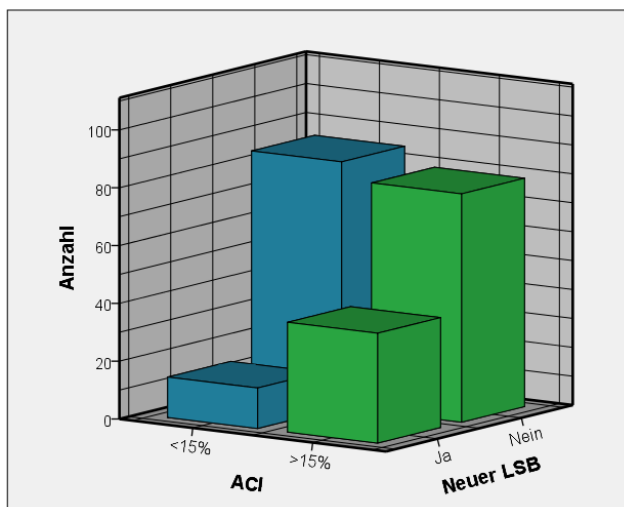


Abbildung 31 – Verhältnis Area Cover Index zu neuauftretenem LSB

durchschnittlich 13,6% lag, betrug er in der NAP-LSB-Gruppe ganze 18,7% ( $p=0,001$ ). Desweiteren konnte nachgewiesen werden, dass bei der NAP-LSB-Kohorte ein höherer initialer Klappenverkalkungsgrad vor TAVI vorgelegen hatte, sowie dass beim Einsetzen der Klappe durchschnittlich eine tiefere Implantationshöhe ausgesucht wurde als in der Vergleichskohorte (**vgl. Tabelle 4**).

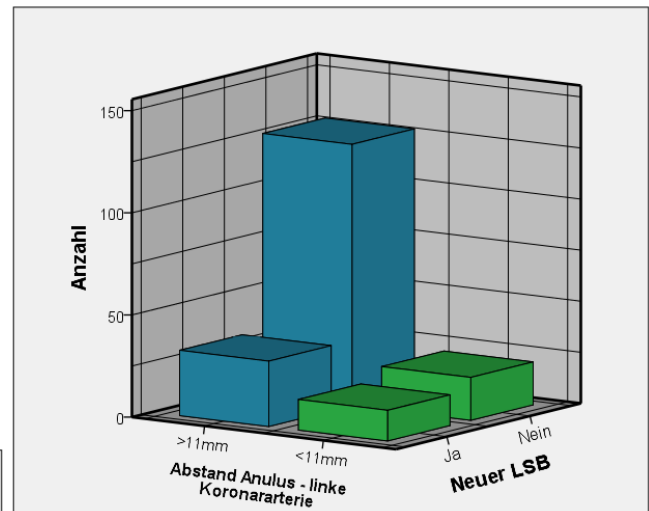


Abbildung 30 – Verhältnis Abstand des Anulus von der linken Koronararterie zu neuauftretenem LSB

Index, sprich ein größerer Mismatch zwischen mittels CT ausgemessenem Aortenannulus-Diameter und eingesetzter Prothesengröße. Während dieser in der Gruppe der Patienten ohne LSB bei

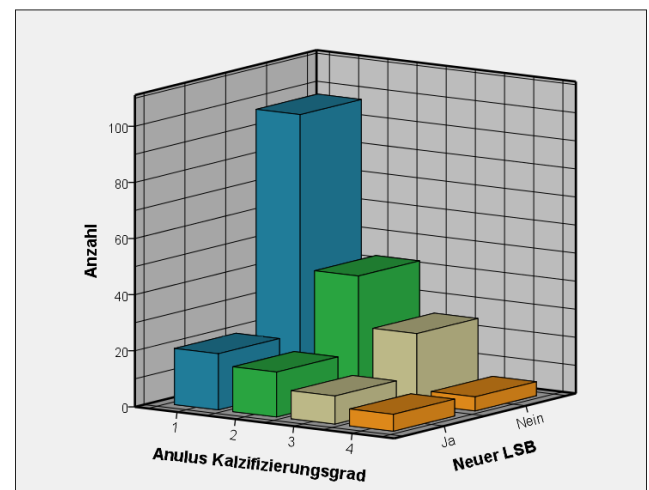


Abbildung 32 – Verhältnis Anulus – Kalzifizierungsgrad zu neuauftretenem LSB

	Mit perm. LSB nach TAVI (n=52)	Ohne perm. LSB nach TAVI (n=173)	p-Wert
<i>Baseline-CT-Daten</i>			
Mittlerer Aorten-Anulus-Diameter (mm)	23,1	23,8	0,055
Mittlere Aorten-Anulus-Fläche (cm <sup>2</sup> )	4,3	4,5	0,096
Abstand Anulus zu linker Koronararterie (mm)	11,8	13,2	0,031
Abstand Anulus zu rechter Koronararterie (mm)	12,9	14,0	0,042
Area Cover Index (%)	18,7	13,6	0,001
Implantationstiefe (mm)	7,2	6,6	0,050
Anulus-Kalzifikationsgrad (0-4) > 1	30,8	17,5	0,039

Tabelle 4 – CT-Baseline-Patientencharakteristika

#### 4.3.4 Echokardiographie

Die echokardiographisch erhobenen Daten wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Kohorten auf. Von besonderem Interesse waren hierbei neben der linksventrikulären Pumpfunktion vor allem die durchschnittliche Klappenöffnungsfläche sowie der mittlere und maximale Flussgradient durch die Aortenklappe. Die erhobenen Werte können im Detail **Tabelle 5** entnommen werden.

	Mit perm. LSB nach TAVI (n=52)	Ohne perm. LSB nach TAVI (n=173)	p-Wert
<i>Echokardiographische Baseline-Daten</i>			
LV-EF (%)	58,3	58,8	0,879
Klappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )	0,72	0,69	0,284
Maximaler Flussgradient über der nativen Aortenklappe (mmHg)	70,9	67,5	0,268
Mittlerer Flussgradient über der nativen Aortenklappe (mmHg)	41,6	40,0	0,419

Tabelle 5 – Echokardiographie-Baseline-Patientencharakteristika; LV-EF = Linksventrikuläre Auswurfraction

#### 4.3.5 Kombination von EKG-, CT- und Echo-Daten

Zur konkreten Bestimmung signifikanter Prädiktoren für einen neu aufgetretenen LSB nach TAVI führten wir im Anschluss an die Analyse der einzelnen Datensätze eine sowohl die EKG- als auch die CT- und Echo-Daten übergreifende, univariable, logistische Regressionsanalyse durch. Eingeschlossen in diese Untersuchung wurden alle Variablen, welche einen p-Wert < 0,05 aufweisen konnten. Dies waren: ein AV-Block I° vor TAVI, der Abstand des Anulus zur

linken Koronararterie, der Abstand des Anulus zur rechten Koronararterie, die Implantationstiefe, der Area Cover Index, sowie der Kalzifizierungsgrad des Anulus.

In dieser Analyse erwiesen sich sowohl der Abstand des Anulus zur rechten Koronararterie ( $p=0,075$ ), als auch die Implantationstiefe ( $p=0,142$ ) als statistisch nicht mehr signifikant und mussten für die weitere Betrachtung ausgeschlossen werden. Die übrigen Variablen zeigten sich weiterhin als unabhängige Prädiktoren und wurden in die multivariable Analyse mitaufgenommen (**vgl. Tabelle 6**).

Univariable Cox-Regression		
<i>Variablen</i>	<i>Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)</i>	<i>p-Wert</i>
<b>AV-Block I° vor TAVI</b>	2,75 (1,22 - 6,23)	0,015
<b>Anulus-Kalzifizierungsgrad &gt; 1</b>	2,08 (1,03 - 4,23)	0,042
<b>ACI &gt; 15%</b>	1,68 (1,19 - 2,38)	0,003
<b>Abstand Anulus zu LCA</b>	0,65 (0,45 - 0,92)	0,015
<b>Abstand Anulus zu RCA</b>	0,74 (0,54 - 1,03)	0,075
<b>Implantationstiefe</b>	1,25 (0,93 - 1,69)	0,142

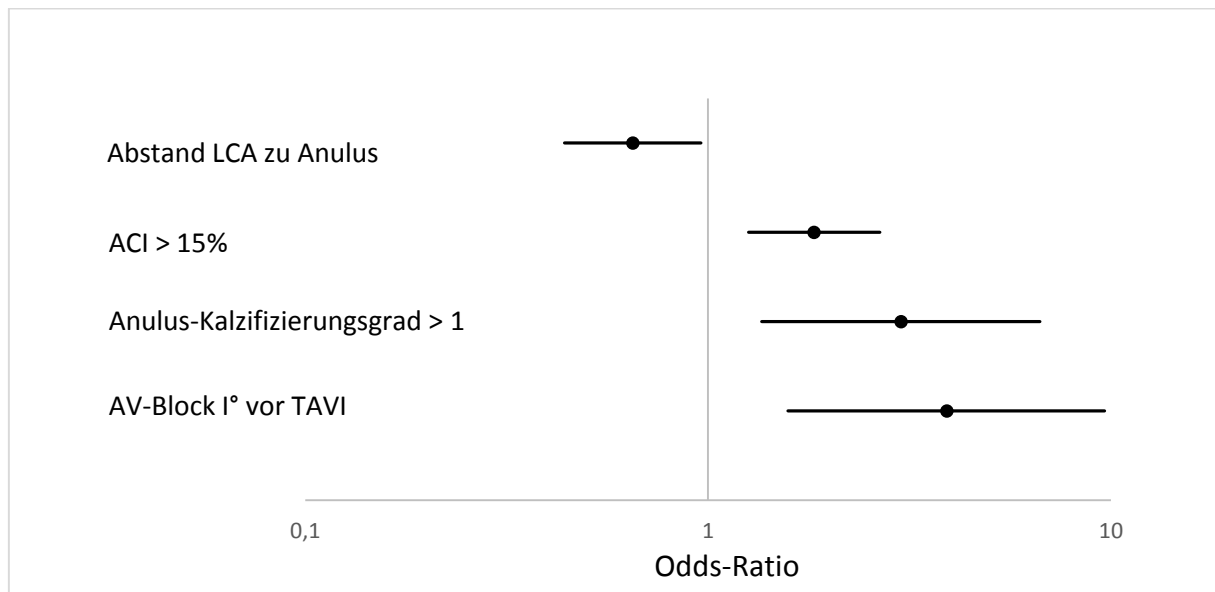
*Tabelle 6 – Univariable, logistische Regressionsanalyse; ACI = Area Cover Index, LCA = Linke Koronararterie, RCA = Rechte Koronararterie.*

In der anschließend durchgeführten multivariablen, logistischen Regressionsanalyse zeigten sich hierbei neben dem AV-Block I° vor TAVI (OR = 3,91) auch ein Anulus-Kalzifikationsgrad > 1 (OR= 3,01), ein ACI > 15% (OR= 1,83), sowie ein Wert < 11 mm für den Abstand des Anulus zur linken Koronararterie (OR= 0,65) als signifikante Prädiktoren für einen postinterventionell neu aufgetretenen LSB nach TAVI mit einer BEV (**vgl. Tabelle 7 + Abbildung 33**).

Multivariable Cox-Regression		
<i>Variablen</i>	<i>Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)</i>	<i>p-Wert</i>
<b>AV-Block I° vor TAVI</b>	3,91 (1,58 - 9,64)	0,003
<b>Anulus-Kalzifizierungsgrad &gt; 1</b>	3,01 (1,36 - 6,66)	0,007
<b>ACI &gt; 15%</b>	1,83 (1,26 - 2,67)	0,002
<b>Abstand Anulus zu LCA</b>	0,65 (0,44 - 0,96)	0,030

*Tabelle 7 – Multivariable Regressionsanalyse; ACI = Area Cover Index, LCA = Linke Koronararterie.*

Abbildung 33 – Prädiktoren – Odds-Ratio mit Konfidenzintervall



## 5. Diskussion

Die Thematik des neuauftretenden LSB nach TAVI ist derzeit aktueller denn je. Während bereits zahlreiche Studien einen Zusammenhang der Entwicklung eines LSB mit der TAVI-Prozedur beobachten und Rückschlüsse auf die möglichen Entstehungsmechanismen ziehen konnten, so ist die Frage nach den klinischen Auswirkungen für den Patienten ein viel diskutiertes Thema in der Literatur und Gegenstand aktueller Forschung. Angesichts der Bemühung eine stetige Verbesserung der objektiven und subjektiven klinischen Beschwerden von Patienten nach TAVI herbeizuführen, ist es daher auch nur folgerichtig neben der Untersuchung anderer Komplikationen, wie etwa der paravalvulären Regurgitation oder Blutungsereignisse, auch die klinischen Konsequenzen rhythmogener Komplikationen nach TAVI genauer zu untersuchen.

### 5.1 Inzidenzen

Die Inzidenz rhythmogener Ereignisse nach TAVI unterliegt in der Literatur einer großen Schwankung. Durchschnittlich 3-30% aller Patienten entwickeln im Rahmen einer TAVI nach Implantation einer BEV-Prothese einen neuauftretenden LSB. Bei ca. 4-6% zeigt sich ein AV-Block II° oder III° mit der Notwendigkeit einer anschließenden SM-Implantation und bei bis zu ca. 9% ist anschließend ein neuauftretendes VHF nachweisbar [46, 63, 79, 80]. Diese große Schwankung in der Literatur ist meist einer heterogenen Patientenpopulation, aufgrund nicht einheitlicher Ein- und Ausschlusskriterien, unterschiedlicher Definitionen der Events sowie meist durch das Fehlen eines zentralen Corelabs geschuldet. Doch auch die Zeit des Auftretens könnte hierbei eine wichtige Rolle spielen. So konnten etwa in neueren Studien bereits die bis dato gefundenen Risikofaktoren berücksichtigt und somit, z.B. durch das Bestreben die Implantationstiefe zu verringern, geringere Inzidenzen beobachtet werden. Die in unserer Studie festgestellten Inzidenzen mit 23,1% für einen postinterventionell neuauftretenden LSB, 9% für einen neuauftretenden AV-Block I° und 4% für VHF bei der Verwendung einer BEV-Prothese sind allesamt mit der in der Literatur beschriebenen Raten vergleichbar und konnten somit die bisher festgestellten Auftrittswahrscheinlichkeiten bestätigen.

### 5.2 Mortalitäts-/Überlebensraten

Eventuelle Auswirkungen eines postinterventionellen LSB auf die Mortalität liegen der Vermutung zugrunde, dass ein NAP-LSB möglicherweise entweder mit einer erhöhten Rate eines plötzlichen Herztodes assoziiert ist oder über eine dyssynchrone myokardiale Aktivierung zu einer höheren Rate an fortschreitender Herzinsuffizienz - und damit auch zu einer höheren Mortalitätsrate - führen könnte [102]. Die Auswirkungen eines postinterventionellen LSB nach TAVI auf das Langzeitüberleben werden derzeit jedoch

kontrovers diskutiert. So konnten Schymik et al. z.B. erstmals in einer großen Patientenpopulation eine Assoziation zwischen neuauftretendem, permanentem LSB und einer erhöhten Mortalität (20,8%) 12 Monate nach TAVI feststellen [103]. Houthuizen et al. untersuchte den Effekt eines jeglichen, neuauftretenden LSB nach TAVI – permanent und temporär – auf das Langzeitüberleben der Patienten und fanden auch hier eine signifikant höhere Mortalitätsrate nach Auftreten eines postinterventionellen LSB [102]. Diesen Ergebnissen gegenüber stehen jedoch eine Vielzahl anderer Studiendaten, welche keinen relevanten Einfluss auf das Langzeitüberleben 12 Monate nach TAVI bei Patienten mit neuauftretendem LSB nachweisen konnten [80, 83, 85]. Auch in unserer Studie konnten wir keinen signifikanten Effekt eines NAP-LSB auf das Langzeitüberleben innerhalb der ersten 12 Monate nach TAVI beobachten, sowohl bezogen auf das Gesamtüberleben als auch auf das kardiovaskulär bedingte Überleben. Dennoch können auch wir nicht ausschließen, dass sich die klinischen Auswirkungen TAVI-bedingter Reizleitungsstörungen möglicherweise erst zu einem späteren Zeitpunkt als die hier untersuchten 12 Monate manifestieren. Diese Theorie wird u.a. durch fundierte Hinweise unterstützt, die nahelegen, dass sich klinisch sichtbare Auswirkungen eines LSB für gewöhnlich erst nach über 12 Monate zeigen [104]. Da es sich bei der typischen Patientenpopulation einer TAVI jedoch i.d.R. um nichtoperable, meist ko- und multimorbide Patienten mit kardialen Vorerkrankungen handelt, könnten sich diese klinischen Effekte schon deutlich früher manifestieren. Zudem wies das Patientenkollektiv in unserer Studie, bezogen auf den logistischen Euroscore, im Vergleich zu anderen Arbeiten eine geringere Komorbiditätsrate auf, was sich wiederum auf die Mortalität ausgewirkt haben könnte.

### **5.3 Prädiktoren**

In unserer Studie konnten wir nach multivariabler Regressionsanalyse insgesamt vier unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung eines neuauftretenden, permanenten LSB finden: ein AV-Block I° vor TAVI, ein ACI > 15%, ein Abstand < 11 mm zwischen Aortenannulus und Abgang der LCA, sowie ein Kalzifikationsgrad des Aortenannulus > 1.

#### **AV-Block I° vor TAVI**

Eine bereits präprozedural vorliegende AV-Überleitungsstörung im Sinne eines AV-Block I° konnte in anderen Studien bereits als signifikanter Prädiktor eines LSB beim Gebrauch einer selbstexpandierbaren MCV-Prothese nachgewiesen werden [105]. Unsere Studie konnte dies auch bei der Verwendung einer BEV-Prothese als relevant nachweisen und den prädiktiven Effekt des präinterventionellen AV-Block I° auch auf ballonexpandierbare Klappensysteme ausweiten. Da der LSB das elektrokardiographische Korrelat einer eher distal gelegenen Störung des Reizleitungssystems darstellt, scheint dieser Befund zunächst etwas überraschend. Man geht jedoch davon aus, dass eine vorbestehende AV-

Überleitungsstörung mit einem verlängerten AH-Intervall möglicherweise als ein Hinweis auf eine ebenfalls erhöhte Störempfindlichkeit des ventrikulären Leitungssystems auf schädliche Reize betrachtet werden und somit als Prädiktor für einen LSB nach TAVI herangezogen werden kann [106].

### **Implantationstiefe**

Die Implantationstiefe der Klappenprothese konnte bereits in anderen Studien als relevanter Prädiktor festgestellt werden [79]. Diesen Effekt konnten wir mit dieser Arbeit nicht bestätigen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass zu Studienbeginn im Mai 2010 der Zusammenhang der Implantationstiefe mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer postinterventionellen Schrittmacherpflichtigkeit sowie der Entstehung eines LSB bereits bekannt war und man folglich mit einer zu tiefen Implantation in den LVOT sehr zurückhaltend war.

### **Abstand des Anulus zu den Koronararterien**

Für die optimale Prothesenpositionierung wird derzeit ein minimaler Sicherheitsabstand von 10 mm bis zum unteren Rand der Koronarostien empfohlen [100]. In unserer Studie zeigte sich, dass Patienten mit einem Abstand  $< 11$  mm ein signifikant höheres Risiko für die Entstehung eines postinterventionell neu aufgetretenen LSB aufweisen. Die Edwards SAPIEN XT-Prothese besitzt je nach Klappengröße eine Höhe zwischen 13,5 mm (20 mm Klappe) und 19,1 mm (29 mm Klappe). Je kleiner hierbei der Abstand zwischen dem Anulus und dem Abgang der Koronararterien nun ist, umso größer ist auch der von der Klappenprothese bedeckte Anteil des LVOT, was wiederum das hier gefundene, erhöhte Risiko für einen NAP-LSB erklären könnte.

In unserer Arbeit konnte diese Beziehung zwischen Abstand-Anulus-Koronararterie und der Entstehung eines postinterventionellen LSB jedoch nur für die linke Koronararterie nachgewiesen werden, während sich der Abstand zum rechten Ostium, trotz relevanter, zahlenmäßiger Differenz zwischen der NAP-LSB- und der Vergleichsgruppe, in der Regressionsanalyse als nicht signifikant erwies. Die Ursache hierfür könnte evtl. in einer zu kleinen Stichprobengröße begründet liegen. Der große Vorteil des Abstandes des Anulus von der linken Koronararterie im Vergleich zur bisher gefundenen Implantationstiefe der Prothese als Prädiktor für einen neu aufgetretenen LSB liegt vor allem darin, dass dieser Wert bereits vor TAVI erhoben werden kann, während die Implantationstiefe nur prädiktive Werte während oder sogar erst nach der TAVI liefert.

### **Area Cover Index/ Anulus Kalzifizierungsgrad**

Der Area Cover Index (Maß für ein Prothesen-Over/Undersizing) konnte bereits als relevanter Prädiktor für postinterventionelle Regurgitation identifiziert werden [107]. Ein



Zusammenhang mit der Entstehung eines permanenten LSB wurde jedoch bisher noch nicht beschrieben. In unserer Studie konnten wir diesen Nachweis erstmals bestätigen. Der ACI zeigte sich hierbei ab einem Wert  $> 15\%$  als signifikanter Prädiktor für die Entstehung eines LSB nach TAVI.

Neben dem ACI konnten wir in unserer Studie auch einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Kalzifizierung des Aortenannulus und dem Auftreten postinterventioneller Leitungsstörungen feststellen. So zeigte sich ab einem Anulus-Kalzifikationsgrad  $> 1$  eine relevant höhere Wahrscheinlichkeit einen LSB zu entwickeln als es bei geringerer Verkalkung des Aortenannulus der Fall war.

Diese beiden Punkte - der ACI und der Kalzifikationsgrad - sind, aus einem technischen Blickwinkel aus betrachtet, natürlich eng miteinander verbunden. So wird etwa bei einer höhergradigeren Verkalkung des Anulus in der Regel auch ein geringeres Oversizing benötigt. Aber auch als eigenständige Faktoren und aus einem anatomischen Betrachtungswinkel heraus erscheint es nachvollziehbar, dass ein hohes Prothesen-Oversizing und eine höhergradige Verkalkung des Anulus sich negativ auf die Inzidenz von Reizleitungsstörungen am Herzen auswirken [108].

### **Rechtsschenkelblock**

In unserer Studie konnten wir bei der Auswertung der Daten eine proportional größere Anzahl an Personen mit RSB vor TAVI in der Gruppe der Patienten, die keinen LSB nach Klappenersatz entwickelt hatten, finden. Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich jedoch der Tatsache geschuldet, dass viele der Patienten mit RSB in der NAP-LSB-Gruppe in unserem Fall, aufgrund einer periinterventionellen SM-Implantation, von der Studie ausgeschlossen werden mussten.

## **5.4 Limitationen**

Wie jede Studie unterliegt auch diese hier unterschiedlichen Einflussfaktoren, die bei der Beurteilung der Ergebnisse in Bezug auf die tatsächliche Aussagekraft berücksichtigt werden müssen. Erstens wurden die Daten in dieser Studie retrospektiv in einem einzigen Zentrum erhoben. Das Studiendesign entspricht hierbei dem einer Beobachtungsstudie - mit den damit einhergehenden Vor- und Nachteilen. Zweitens, für den Effekt auf die Mortalität könnte die hier analysierte Patientenpopulation zu klein gewesen sein. Drittens, bereits identifizierte Prädiktoren für die Entstehung eines LSB nach TAVI, wie z.B. das Ausmaß der Mitralklappenverkalkung oder die Rate an Prä- und Postdilatation, wurden zudem von uns nicht erneut betrachtet und ausgewertet.

## 6. Zusammenfassung

In unserer Studie untersuchten wir insgesamt 225 Patienten mit hochgradiger, symptomatischer AKS, die mittels transfemoraler TAVI mit einer BEV behandelt wurden. Das Ziel dieser Studie war es sowohl das Auftreten als auch Prädiktoren von postprozedural neuauftretenden Rhythmus- und Leitungsstörungen zu evaluieren. Hierfür wurden bei allen Patienten neben einer CT-Untersuchung zur genauen anatomischen Ausmessung der Aorta und der nativen Aortenklappe, jeweils 3 EKG's geschrieben: Vor und unmittelbar nach der TAVI Prozedur sowie kurz vor der geplanten Entlassung des Patienten.

Neben der Evaluation der Inzidenz waren vor allem die klinischen Auswirkungen von postprozeduralen Rhythmus- und Leitungsstörungen – insbesondere des LSB – auf das Langzeitüberleben der Patienten von Interesse. Darüber hinaus sollten neue, unabhängige Prädiktoren für deren Entstehung identifiziert werden.

Die von uns festgestellte Inzidenz von 23,1% für einen neuauftretenden LSB, 9% für einen AV-Block I° sowie 4% für Vorhofflimmern deckten sich mit den in der Literatur angegebenen Inzidenzen. Zusätzlich zu bereits vorher bekannten Prädiktoren für die Entstehung eines permanenten LSB nach TAVI nach Implantation einer BEV – ein AV-Block I° vor TAVI sowie ein Anulus-Kalzifikationsgrad  $> 1$  – konnten wir zwei weitere signifikante Prädiktoren identifizieren: Der Abstand des Anulus zum Ostium der linken Koronararterie sowie der Area Cover Index als Maß für Prothesenoversizing. Für den Abstand der Anulusebene zur linken Koronararterie zeigte sich hierbei ein Wert  $< 11$  mm als signifikant. Bei einem Prothesenoversizing mit einem ACI  $> 15\%$  traten ebenfalls signifikant häufiger rhythmogene Ereignisse auf.

Bezogen auf die Gesamt- sowie kardiovaskulär bedingte Mortalität konnten wir keinen signifikanten Einfluss eines postinterventionell neuauftretenden, permanenten LSB in den ersten 12 Monaten nach TAVI erkennen.

Weitere Untersuchungen an noch größeren Patientenkohorten sowie längere Follow-Up-Daten sind notwendig um die in unserer Studie gefundenen Ergebnisse zu bestätigen und evtl. noch weitere Prädiktoren für die Entwicklung eines LSB zu identifizieren.

## **7. Verzeichnisse**

### **7.1 Abkürzungsverzeichnis**

ACI	Area Cover Index
AHA/ACC	American Heart Association/ American College of Cardiology
AKE	Aortenklappenersatz
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AKS	Aortenklappenstenose
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BEV	Ballonexpandierbare Klappenprothese
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EKG	Elektrokardiogramm
ES	Edwards SAPIEN
ESC	European Society of Cardiology
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
FDA	(U.S.) Food and Drug Administration
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LAHB	Linksanteriorer Hemiblock
LCA	Linke Koronararterie
LSB	Linksschenkelblock
LVEF	(Left Ventricular Ejection Fraction) Linksventrikuläre Auswurfraction
LVOT	(Left Ventricular Outflow Trakt) Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MCV	Medtronic CoreValve
MRT	Magnetresonanztomographie

NAP-LSB	Neuaufgetretener permanenter Linksschenkelblock
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PET	Polyethylen-Terephthalat
RCA	Rechte Koronararterie
RSB	Rechtsschenkelblock
SAVR	Chirurgischer Aortenklappenersatz (Surgical aortic valve replacement)
SM	Schrittmacher
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation kathetergestützte Aortenklappenimplantation
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

## **7.2 Abbildungsverzeichnis:**

Abbildung 1 – *lung, B., et al., A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J, 2003. 24(13): p. 1231-43.*

Abbildung 2 – *Ross, J., Jr. and E. Braunwald, Aortic stenosis. Circulation, 1968. 38(1 Suppl): p. 61-7.*  
– *Widder, J.D. and J. Bauersachs, [Therapy of aortic valve stenosis]. Internist (Berl), 2014. 55(12): p. 1391-2, 1394-6, 1398-9.*

Abbildung 3 – *Vahanian, A., et al., Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg, 2012. 42(4): p. S1-44.*  
– *Widder, J.D. and J. Bauersachs, [Therapy of aortic valve stenosis]. Internist (Berl), 2014. 55(12): p. 1391-2, 1394-6, 1398-9.*

Abbildung 4 – *Pilgrim, T., et al., Long-term outcome of elderly patients with severe aortic stenosis as a function of treatment modality. Heart, 2015. 101(1): p. 30-6.*

Abbildung 5 – <http://herzzentrum.immanuel.de/herzzentrum-brandenburg-bei-berlin-leistungen/therapiemoeglichkeiten/herzklappeneingriffe/konventioneller-herzklappenersatz/>  
(Stand 23.07.2017)

Abbildung 6 – <http://herzzentrum.immanuel.de/herzzentrum-brandenburg-bei-berlin-leistungen/therapiemoeglichkeiten/herzklappeneingriffe/konventioneller-herzklappenersatz/>  
(Stand 23.07.2017)

Abbildung 7 – *Hoffmann, G., G. Lutter, and J. Cremer, Durability of bioprosthetic cardiac valves. Dtsch Arztebl Int, 2008. 105(8): p. 143-8.*

Abbildung 8 – *lung, B., et al., A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J, 2003. 24(13): p. 1231-43.*

Abbildung 9 – *Funkat, A., et al., Cardiac surgery in Germany during 2013: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg, 2014. 62(5): p. 380-92.*  
– *Funkat, A.K., et al., Cardiac surgery in Germany during 2011: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg, 2012. 60(6): p. 371-82.*

Abbildung 10 – <http://www.isarherzzentrum.de/herzklappenerkrankungen-krankheitsbilder-aks-tavi>  
(Stand 23.07.2017)

Abbildung 11 – *Funkat, A., et al., Cardiac surgery in Germany during 2013: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg, 2014. 62(5): p. 380-92.*

Abbildung 12 – *Mohr, F.W., et al., The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13,680 patients with aortic valve disease. Eur J Cardiothorac Surg, 2014. 46(5): p. 808-16.*

Abbildung 13 – Genereux, P., et al., *Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(12): p. 1043-52.

Abbildung 14 – Bagur, R., et al., *Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings*. JACC Cardiovasc Interv, 2012. **5**(5): p. 540-51.

Abbildung 15 – Steinberg, B.A., et al., *Cardiac conduction system disease after transcatheter aortic valve replacement*. Am Heart J, 2012. **164**(5): p. 664-71.

Abbildung 16 – Steinberg, B.A., et al., *Cardiac conduction system disease after transcatheter aortic valve replacement*. Am Heart J, 2012. **164**(5): p. 664-71.

Abbildung 17 – Buellesfeld, L., et al., *Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(6): p. 493-501.

Abbildung 18 – Bagur, R., et al., *Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings*. JACC Cardiovasc Interv, 2012. **5**(5): p. 540-51.

Abbildung 19 – Siontis, G.C., et al., *Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(2): p. 129-40.

Abbildung 20 – Sinning, J.M., et al., *Next-generation transcatheter heart valves: current trials in Europe and the USA*. Methodist Debaque Cardiovasc J, 2012. **8**(2): p. 9-12.

Abbildung 21 – Steinberg, B.A., et al., *Cardiac conduction system disease after transcatheter aortic valve replacement*. Am Heart J, 2012. **164**(5): p. 664-71.

Abbildung 22 – Steinberg, B.A., et al., *Cardiac conduction system disease after transcatheter aortic valve replacement*. Am Heart J, 2012. **164**(5): p. 664-71.

Abbildung 23-24, sowie 26-33 – Schaubilder wurden alle selbst kreiert, anhand der in dieser Arbeit erhobenen Daten/Ergebnisse. Teile dieser Arbeit wurden nach Abschluss der Studie bereits publiziert:

- Hein-Rothweiler, R., et al., *Aortic annulus to left coronary distance as a predictor for persistent left bundle branch block after TAVI*. Catheter Cardiovasc Interv, 2017. **89**(4): E162-E168

Abbildung 25 – <http://standrewshospital.com.au/services/heart-valve-program/tavi>  
(Stand: 23.07.2017)

Tabellen 1-7 – Tabellen wurden selbst kreiert, anhand der in dieser Arbeit erhobenen Daten/Ergebnisse.

- Hein-Rothweiler, R., et al., *Aortic annulus to left coronary distance as a predictor for persistent left bundle branch block after TAVI*. Catheter Cardiovasc Interv, 2017. **89**(4): E162-E168

## **7.3 Literaturverzeichnis:**

1. Daniel, W.G., et al., *[Aortic stenosis]*. Clin Res Cardiol, 2006. **95**(11): p. 620-41.
2. Lindroos, M., et al., *Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample*. J Am Coll Cardiol, 1993. **21**(5): p. 1220-5.
3. Osnabrugge, R.L., et al., *Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(11): p. 1002-12.
4. Stewart, B.F., et al., *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(3): p. 630-4.
5. Nkomo, V.T., et al., *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. Lancet, 2006. **368**(9540): p. 1005-11.
6. Iung, B., et al., *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. Eur Heart J, 2003. **24**(13): p. 1231-43.
7. Passik, C.S., et al., *Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases*. Mayo Clin Proc, 1987. **62**(2): p. 119-23.
8. Otto, C.M., *Timing of aortic valve surgery*. Heart, 2000. **84**(2): p. 211-8.
9. Clark, M.A., et al., *Five-year clinical and economic outcomes among patients with medically managed severe aortic stenosis: results from a Medicare claims analysis*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2012. **5**(5): p. 697-704.
10. Braunwald, E., *On the natural history of severe aortic stenosis*. J Am Coll Cardiol, 1990. **15**(5): p. 1018-20.
11. Ross, J., *The outlook for patients with severe acquired valvular aortic stenosis*. Calif Med, 1970. **113**(2): p. 100-2.
12. Ross, J., Jr. and E. Braunwald, *Aortic stenosis*. Circulation, 1968. **38**(1 Suppl): p. 61-7.
13. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(4): p. S1-44.
14. Novaro, G.M., et al., *Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis*. Circulation, 2001. **104**(18): p. 2205-9.
15. Moura, L.M., et al., *Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(5): p. 554-61.
16. Rossebø, A.B., et al., *Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis*. N Engl J Med, 2008. **359**(13): p. 1343-56.
17. Cowell, S.J., et al., *A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis*. N Engl J Med, 2005. **352**(23): p. 2389-97.
18. Harrison, J.K., et al., *Serial left ventricular performance evaluated by cardiac catheterization before, immediately after and at 6 months after balloon aortic valvuloplasty*. J Am Coll Cardiol, 1990. **16**(6): p. 1351-8.
19. Bashore, T.M. and C.J. Davidson, *Follow-up recatheterization after balloon aortic valvuloplasty. Mansfield Scientific Aortic Valvuloplasty Registry Investigators*. J Am Coll Cardiol, 1991. **17**(5): p. 1188-95.
20. Desnoyers, M.R., et al., *Clinical and noninvasive hemodynamic results after aortic balloon valvuloplasty for aortic stenosis*. Am J Cardiol, 1988. **62**(16): p. 1078-84.
21. Nishimura, R.A., et al., *Doppler evaluation of results of percutaneous aortic balloon valvuloplasty in calcific aortic stenosis*. Circulation, 1988. **78**(4): p. 791-9.
22. Grollier, G., et al., *Short-term clinical and haemodynamic assessment of balloon aortic valvuloplasty in 30 elderly patients. Discrepancy between immediate and eighth-day haemodynamic values*. Eur Heart J, 1988. **9 Suppl E**: p. 155-62.

23. Geibel, A., et al., *Clinical and Doppler echocardiographic follow-up after percutaneous balloon valvuloplasty for aortic valve stenosis*. Am J Cardiol, 1991. **67**(7): p. 616-21.
24. *Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry*. Circulation, 1991. **84**(6): p. 2383-97.
25. McKay, R.G., *The Mansfield Scientific Aortic Valvuloplasty Registry: overview of acute hemodynamic results and procedural complications*. J Am Coll Cardiol, 1991. **17**(2): p. 485-91.
26. Klein, A., et al., *Long-term mortality, cause of death, and temporal trends in complications after percutaneous aortic balloon valvuloplasty for calcific aortic stenosis*. J Interv Cardiol, 2006. **19**(3): p. 269-75.
27. Ben-Dor, I., et al., *Outcomes of concomitant percutaneous coronary intervention and balloon aortic valvuloplasty*. Catheter Cardiovasc Interv, 2013. **82**(7): p. E835-41.
28. Singh, V., et al., *Comparison of outcomes of balloon aortic valvuloplasty plus percutaneous coronary intervention versus percutaneous aortic balloon valvuloplasty alone during the same hospitalization in the United States*. Am J Cardiol, 2015. **115**(4): p. 480-6.
29. Otto, C.M., et al., *Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis*. Circulation, 1994. **89**(2): p. 642-50.
30. O'Keefe, J.H., Jr., et al., *Natural history of candidates for balloon aortic valvuloplasty*. Mayo Clin Proc, 1987. **62**(11): p. 986-91.
31. Bernard, Y., et al., *Long-term results of percutaneous aortic valvuloplasty compared with aortic valve replacement in patients more than 75 years old*. J Am Coll Cardiol, 1992. **20**(4): p. 796-801.
32. Cooley, D.A. and O.H. Frazier, *The past 50 years of cardiovascular surgery*. Circulation, 2000. **102**(20 Suppl 4): p. IV87-93.
33. Astor, B.C., et al., *Mortality after aortic valve replacement: results from a nationally representative database*. Ann Thorac Surg, 2000. **70**(6): p. 1939-45.
34. Dunning, J., et al., *Aortic valve surgery: marked increases in volume and significant decreases in mechanical valve use--an analysis of 41,227 patients over 5 years from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National database*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **142**(4): p. 776-782 e3.
35. Hannan, E.L., et al., *Aortic valve replacement for patients with severe aortic stenosis: risk factors and their impact on 30-month mortality*. Ann Thorac Surg, 2009. **87**(6): p. 1741-9.
36. Silberman, S., et al., *Aortic valve replacement: choice between mechanical valves and bioprostheses*. J Card Surg, 2008. **23**(4): p. 299-306.
37. Oxenham, H., et al., *Twenty year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses*. Heart, 2003. **89**(7): p. 715-21.
38. Roumieh, M., et al., *Comparison between biological and mechanical aortic valve prostheses in middle-aged patients matched through propensity score analysis: long-term results*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014.
39. Hammermeister, K., et al., *Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(4): p. 1152-8.
40. Dubois, C., et al., *Prospective evaluation of clinical outcomes in all-comer high-risk patients with aortic valve stenosis undergoing medical treatment, transcatheter or surgical aortic valve implantation following heart team assessment*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013. **17**(3): p. 492-500.
41. Pilgrim, T., et al., *Long-term outcome of elderly patients with severe aortic stenosis as a function of treatment modality*. Heart, 2015. **101**(1): p. 30-6.
42. Dewey, T.M., et al., *Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **135**(1): p. 180-7.



43. Brown, M.L., et al., *Is the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation model valid for estimating the operative risk of patients considered for percutaneous aortic valve replacement?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **136**(3): p. 566-71.
44. Widder, J.D. and J. Bauersachs, *[Therapy of aortic valve stenosis]*. Internist (Berl), 2014. **55**(12): p. 1391-2, 1394-6, 1398-9.
45. Genereux, P., et al., *Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve)*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(11): p. 1100-9.
46. Smith, C.R., et al., *Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients*. N Engl J Med, 2011. **364**(23): p. 2187-98.
47. Hoffmann, G., G. Lutter, and J. Cremer, *Durability of bioprosthetic cardiac valves*. Dtsch Arztebl Int, 2008. **105**(8): p. 143-8.
48. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(22): p. e57-185.
49. Stassano, P., et al., *Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(20): p. 1862-8.
50. Chan, V., et al., *Performance of bioprostheses and mechanical prostheses assessed by composites of valve-related complications to 15 years after aortic valve replacement*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(6): p. 1267-73.
51. Brown, M.L., et al., *Aortic valve replacement in patients aged 50 to 70 years: improved outcome with mechanical versus biologic prostheses*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **135**(4): p. 878-84; discussion 884.
52. Peterseim, D.S., et al., *Long-term outcome after biologic versus mechanical aortic valve replacement in 841 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **117**(5): p. 890-7.
53. Brown, J.M., et al., *Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **137**(1): p. 82-90.
54. Funkat, A., et al., *Cardiac surgery in Germany during 2013: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **62**(5): p. 380-92.
55. Iung, B., et al., *Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery?* Eur Heart J, 2005. **26**(24): p. 2714-20.
56. Cribier, A., et al., *Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement?* Lancet, 1986. **1**(8472): p. 63-7.
57. Cribier, A., et al., *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description*. Circulation, 2002. **106**(24): p. 3006-8.
58. Andersen, H.R., L.L. Knudsen, and J.M. Hasenkam, *Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs*. Eur Heart J, 1992. **13**(5): p. 704-8.
59. Cribier, A., *Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey*. Arch Cardiovasc Dis, 2012. **105**(3): p. 146-52.
60. Leon, M.B., et al., *Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery*. N Engl J Med, 2010. **363**(17): p. 1597-607.
61. Hamm, C.W., et al., *The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome*. Eur Heart J, 2014. **35**(24): p. 1588-98.
62. Kuck, K.H., et al., *Qualitätskriterien zur Durchführung der transkatheteren Aortenklappenimplantation (TAVI)*. Der Kardiologe, 2015. **9**(1): p. 11-26.
63. Genereux, P., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: 10-year anniversary part II: clinical implications*. Eur Heart J, 2012. **33**(19): p. 2399-402.

64. Kodali, S.K., et al., *Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement*. N Engl J Med, 2012. **366**(18): p. 1686-95.
65. Mohr, F.W., et al., *The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13,680 patients with aortic valve disease*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014. **46**(5): p. 808-16.
66. Abdel-Wahab, M., et al., *Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial*. JAMA, 2014. **311**(15): p. 1503-14.
67. Jochheim, D., et al., *Aortic regurgitation with second versus third-generation balloon-expandable prostheses in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. EuroIntervention, 2015. **11**(2): p. 214-20.
68. Kapadia, S.R., et al., *Long-term outcomes of inoperable patients with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy*. Circulation, 2014. **130**(17): p. 1483-92.
69. Adams, D.H., et al., *Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis*. N Engl J Med, 2014. **370**(19): p. 1790-8.
70. Genereux, P., et al., *Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(12): p. 1043-52.
71. Genereux, P., et al., *Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(25): p. 2317-26.
72. Pasic, M., et al., *Rupture of the device landing zone during transcatheter aortic valve implantation: a life-threatening but treatable complication*. Circ Cardiovasc Interv, 2012. **5**(3): p. 424-32.
73. Schymik, G., et al., *Ruptures of the device landing zone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: an analysis of TAVI Karlsruhe (TAVIK) patients*. Clin Res Cardiol, 2014. **103**(11): p. 912-20.
74. Ribeiro, H.B., et al., *Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(17): p. 1552-62.
75. Zahn, R., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry*. Eur Heart J, 2011. **32**(2): p. 198-204.
76. Hein, R., et al., *Outcome of patients after emergency conversion from transcatheter aortic valve implantation to surgery*. EuroIntervention, 2013. **9**(4): p. 446-51.
77. Houthuizen, P., et al., *Occurrence, fate and consequences of ventricular conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation*. EuroIntervention, 2014. **9**(10): p. 1142-50.
78. Steinberg, B.A., et al., *Cardiac conduction system disease after transcatheter aortic valve replacement*. Am Heart J, 2012. **164**(5): p. 664-71.
79. Urena, M., et al., *Predictive factors and long-term clinical consequences of persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(18): p. 1743-52.
80. Nazif, T.M., et al., *Clinical implications of new-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement: analysis of the PARTNER experience*. Eur Heart J, 2014. **35**(24): p. 1599-607.
81. Nuis, R.J., et al., *Timing and potential mechanisms of new conduction abnormalities during the implantation of the Medtronic CoreValve System in patients with aortic stenosis*. Eur Heart J, 2011. **32**(16): p. 2067-74.
82. Bagur, R., et al., *Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings*. JACC Cardiovasc Interv, 2012. **5**(5): p. 540-51.

83. Testa, L., et al., *Clinical impact of persistent left bundle-branch block after transcatheter aortic valve implantation with CoreValve Revalving System*. *Circulation*, 2013. **127**(12): p. 1300-7.
84. Colombo, A. and A. Latib, *Left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation: inconsequential or a clinically important endpoint?* *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(18): p. 1753-5.
85. Urena, M., et al., *Impact of new-onset persistent left bundle branch block on late clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014. **7**(2): p. 128-36.
86. Franzoni, I., et al., *Comparison of incidence and predictors of left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation using the CoreValve versus the Edwards valve*. *Am J Cardiol*, 2013. **112**(4): p. 554-9.
87. Buellesfeld, L., et al., *Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(6): p. 493-501.
88. Siontis, G.C., et al., *Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(2): p. 129-40.
89. Noorani, A. and V. Bapat, *Differences in Outcomes and Indications between Sapien and CoreValve Transcatheter Aortic Valve Implantation Prostheses*. *Interventional Cardiology Review*, 2014. **9**(2): p. 121-5.
90. MacDonald, I. and S. Pasupati, *Transcatheter aortic valve implantation: know the differences between the currently available technologies*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(14): p. 1663-5.
91. Athappan, G., et al., *Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **61**(15): p. 1585-95.
92. Iqbal, J. and P.W. Serruys, *Comparison of Medtronic CoreValve and Edwards SAPIEN XT for transcatheter aortic valve implantation: the need for an imaging-based personalized approach in device selection*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014. **7**(3): p. 293-5.
93. Chieffo, A., et al., *Transcatheter aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN versus the Medtronic CoreValve Revalving system devices: a multicenter collaborative study: the PRAGMATIC Plus Initiative (Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration)*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **61**(8): p. 830-6.
94. Moat, N.E., et al., *Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **58**(20): p. 2130-8.
95. Gilard, M., et al., *Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(18): p. 1705-15.
96. Reardon, M.J., et al., *2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **66**(2): p. 113-21.
97. Webb, J.G., et al., *A Randomized Evaluation of the SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve System in Patients With Aortic Stenosis Who Are Not Candidates for Surgery*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015. **8**(14): p. 1797-806.
98. Leon, M.B., et al., *Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients*. *N Engl J Med*, 2016. **374**(17): p. 1609-20.
99. Genereux, P., et al., *Transcatheter aortic valve implantation 10-year anniversary: review of current evidence and clinical implications*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(19): p. 2388-98.
100. Achenbach, S., et al., *SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR)*. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2012. **6**(6): p. 366-80.
101. Kasel, A.M., et al., *Standardized imaging for aortic annular sizing: implications for transcatheter valve selection*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013. **6**(2): p. 249-62.

102. Houthuizen, P., et al., *Left bundle-branch block induced by transcatheter aortic valve implantation increases risk of death*. Circulation, 2012. **126**(6): p. 720-8.
103. Schymik, G., et al., *Clinical impact of a new left bundle branch block following TAVI implantation: 1-year results of the TAVIK cohort*. Clin Res Cardiol, 2015. **104**(4): p. 351-62.
104. Zannad, F., et al., *Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure*. Eur J Heart Fail, 2007. **9**(1): p. 7-14.
105. Lenders, G.D., et al., *Depth of valve implantation, conduction disturbances and pacemaker implantation with CoreValve and CoreValve Accutrak system for Transcatheter Aortic Valve Implantation, a multi-center study*. Int J Cardiol, 2014. **176**(3): p. 771-5.
106. Akin, I., et al., *Surface and intracardiac ECG for discriminating conduction disorders after CoreValve implantation*. Clin Res Cardiol, 2012. **101**(5): p. 357-64.
107. Gripari P, Ewe SH, Fusini L, et al., *Intraoperative 2D and 3D transoesophageal echocardiographic predictors of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation*. Heart, 2012. **98**: p. 1229-1236.
108. Kawashima, T. and F. Sato, *Visualizing anatomical evidences on atrioventricular conduction system for TAVI*. Int J Cardiol, 2014. **174**(1): p. 1-6.
109. Funkat, A.K., et al., *Cardiac surgery in Germany during 2011: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **60**(6): p. 371-82.
110. Sinning, J.M., et al., *Next-generation transcatheter heart valves: current trials in Europe and the USA*. Methodist Debaquey Cardiovasc J, 2012. **8**(2): p. 9-12.

## 8. Danksagung

Zum Schluss möchte ich mich noch einmal bei all denen bedanken, die mir bei der Entstehung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben und ohne die diese Arbeit womöglich nie zustande gekommen wäre.

Da wäre zum einen natürlich meine Doktormutter, Prof. Dr. med. Julinda Mehilli, bei der ich mich von Herzen für die Bereitstellung der Arbeit bedanken möchte. Ohne Ihre Erfahrung und Ihre wertvollen Anregungen und Ratschläge wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen und dafür möchte ich mich bei Ihnen bedanken.

Ein mindestens ebenso großer Dank gebührt an dieser Stelle auch meinem Betreuer der Doktorarbeit, Dr. med. David Jochheim. Deine wertvollen Tipps und Ratschläge, dein fleißiges Engagement, deine stetige Hilfsbereitschaft und Geduld haben diese Arbeit stark mitgeprägt, ja, sie erst zu der werden lassen, die sie heute ist. Vielen Dank!

Ebenfalls möchte ich mich auch beim gesamten Team der Arbeitsgruppe bedanken, welches einem stets unter die Arme gegriffen und geholfen hat, wann immer man gerade mal nicht weiterkam und/oder das ein oder andere Problem hatte. Fatima, Isabelle und Martina: ihr hattet stets ein offenes Ohr für einen übrig, wann immer man euch brauchte. Mit euch war die ganze Arbeit, die hinter dieser Studie steckt, gefühlt nur halb so viel. Vielen Dank für eure freundliche und hilfreiche Unterstützung während der gesamten Zeit.

Mein Dank gilt auch der Rudolf und Brigitte Zenner Stiftung für ihr Vertrauen in mich und in meine Arbeit sowie für ihre freundliche und finanzielle Unterstützung dieser Doktorarbeit in Form eines Stipendiums.

Zu guter Letzt möchte ich mich auch noch bei meinen Freunden und meiner Familie bedanken. Ihr wart es, die mich stets unterstützt habt, die immer für mich da gewesen seid. Ihr habt euch mit mir zusammen gefreut, wenn alles so klappte wie gewünscht, habt mich aufgebaut, wenn es mal nicht so lief und mir dabei stets das Gefühl gegeben, dass ich alle Probleme überstehen und auch überwinden kann. Mit euch konnte ich mich über die nervenden, aufregenden Dinge und Probleme, die sich im Laufe einer so langen Arbeit zwangsläufig ergeben, unterhalten und ihr hattet immer einen guten Rat oder ein paar aufmunternde Worte für mich übrig. Dafür - und für noch so vieles mehr - danke ich euch allen von Herzen!

## Eidesstattliche Versicherung

**Egger, Alexander**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Prädiktive Faktoren für das Auftreten eines neuen persistierenden  
Linksschenkelblocks nach transfemorale Implantation einer ballonexpandierbaren  
Aortenklappenprothese**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**München, den 29.10.2017**

---

Ort, Datum

**Alexander Egger**

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand